

JE.



252199

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

a favor de

MERCK & CO., Inc., de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento químico para introducir un sustituyente hidrocarburado en las cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas".

M e m o r i a d e s c r i p t i v a .

La presente invención consiste en un procedimiento mejorado para la introducción de un radical hidrocarburado en la posición beta de una cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada.

Más particularmente se refiere a un procedimiento para introducir un sustituyente hidrocarburado en las cetonas



$\alpha, \beta$ -no saturadas de las series esteroides.

Es sabido que ciertas cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas pueden reaccionar con reactivos organometálicos, tales como compuestos hidrocarburoados de cinc y cadmio, por ejemplo, dialquil o diaril cadmio, para producir los correspondientes compuestos hidrocarburoados  $\beta$ -sustituídos. Sin embargo cuando tales compuestos organometálicos reaccionan con ciertas cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas, por ejemplo, tales cetonas de las series esteroides, el rendimiento del deseado compuesto  $\beta$ -sustituído es bajo y este método es, por consiguiente, inapropiado para una producción comercial.

Un objeto de la presente invención es suministrar un procedimiento mejorado de producir derivados  $\beta$ -sustituídos de cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas por reacción de tales cetonas con compuestos hidrocarburoados de cadmio y cinc. Otro objeto es proporcionar un método mejorado de preparación de  $16\alpha$ -alquilcompuestos de muy bajo peso molecular de las series esteroides. Otros objetos se mostrarán claramente en la descripción detallada de nuestra invención, más adelante expuesta.

De acuerdo con la presente invención se ha encontrado que se obtienen rendimientos mejorados de derivados  $\beta$ -sustituídos de cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas haciendo reaccionar estas con los compuestos hidrocarburoados de cadmio o cinc en presencia de haluros de magnesio y cobre. La presencia de estas sales de magnesio y cobre hace posible obtener rendimientos mejorados de los derivados  $\beta$ -sustituídos deseados.

El proceso de la presente invención es particularmente útil en la preparación de compuestos  $16\alpha$ -alquilo

252199



de muy bajo peso molecular esteroides. En este proceso el  $\Delta^{16}$ -20-ceto-esteroide es puesto en contacto íntimo con un metaldialquilo de muy bajo peso molecular en presencia de haluros de magnesio y cobre para formar el correspondiente  $\beta$ -alquil enol derivado que mediante reacción con agua se convierte en el correspondiente  $16\alpha$ -alquil-20-ceto esteroide. Esta serie de reacciones puede ser representada por la fórmula de la hoja de fórmulas anexa a esta memoria, en la cual R representa un grupo alquilo de muy bajo peso molecular, M representa un metal del grupo formado por el cinc y el cadmio y X es un halógeno de peso atómico superior a 35.

Para llevar a cabo la primera fase de este proceso, la cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada es puesta íntimamente en contacto con el metal-dialquilo de bajo peso molecular en presencia de haluros de cobre y magnesio; la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente apropiado tal como el éter dietílico.

Según otro modo de llevar a la práctica esta invención, se prefiere preparar el metal-dialquilo de bajo peso molecular in situ mediante reacción del haluro de alquil-magnesio apropiado (donde el halogeno sustituyente tiene un peso atómico superior a 35), con la sal metálica en solución etérea y añadiendo después una sal de cobre a la mezcla resultante de la reacción. La cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada es puesta luego íntimamente en contacto con la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante un tiempo suficiente, ordinariamente 3-5 horas al menos, para completar la reacción y formar el compuesto  $16\alpha$ -alquilo de muy bajo peso molecular. Si se desea, el tiempo de lle-

5 SEP 1959



var a cabo la reacción puede ser acortado calentando la mezcla reaccionante, por ejemplo, calentándola a reflujo.

La cantidad de sal de cobre no es crítica para esta reacción, pero generalmente es necesario emplear una cantidad de haluro de cobre equivalente, al menos, a 10 moles por cien, calculados respecto al peso de la cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada que se reduce. Ordinariamente se prefiere usar unos 40 moles por cien puesto que con tales cantidades se obtienen los máximos rendimientos del producto alquílico deseado bajo condiciones óptimas. Pueden también utilizarse mayores cantidades de sales de cobre, aunque cantidades en exceso de unos 50 moles por ciento son generalmente innecesarias.

La cantidad de sal de magnesio presente en la mezcla de reacción tampoco es crítica, y una cantidad equivalente a unos 25 moles por ciento calculados sobre la cantidad de dialquil metal compuesto es generalmente suficiente. No obstante, como se ha indicado anteriormente, es generalmente preferible preparar el metal dialquilo in situ mediante reacción del haluro de alquil magnesio apropiado con una sal del metal, formándose entonces dos equivalentes del haluro de magnesio en la mezcla resultante de la reacción.

Según otro modo de llevar a la práctica la presente invención, se ha hallado que la reacción puede ser efectuada más suavemente sí, después de la adición de la sal metálica a la solución del haluro de alquil magnesio, se añade la sal de cobre y se le permite reaccionar durante un corto tiempo antes de la adición de la cetona  $\alpha, \beta$ -no saturada.

252199



Así, de acuerdo con la descripción precedente, metal-dialquilos de bajo peso molecular tal como dimetil cadmio, dietil cinc, dipropil cinc, dibutil cadmio, diamil cinc y otros similares reaccionan con  $\Delta^{16}$ -20-cetosteroides para producir los correspondientes 16 $\alpha$ -alquilo de muy bajo peso molecular-enol derivados. Los dialquil metal compuestos se obtienen del modo más conveniente haciendo reaccionar el haluro de alquil magnesio apropiado con una sal inorgánica de cinc o cadmio para producir el dialquil metal compuesto deseado in situ, por ejemplo, reaccionando bromuro de metil magnesio con cloruro de cadmio para producir dimetil cadmio, yoduro de etil magnesio con cloruro de cinc para producir dietil cinc, cloruro de propilmagnesio con bromuro de cadmio para producir dipropil cadmio, bromuro de amilmagnesio con cloruro de cadmio para producir diamil cadmio y otras reacciones similares.

El  $\beta$ -alquil enol derivado preparado in situ por el método anteriormente descrito puede ser fácilmente convertido en el correspondiente 20-enol acilato por reacción con un agente acilante de acuerdo con el procedimiento descrito en otra patente de la misma sociedad, solicitada el 2 de septiembre de 1959.

El enol acilato obtenido de esta manera puede después ser oxidado para introducir el 17 $\alpha$ -hidroxi sustituyente según los métodos conocidos para esta operación.

Por otra parte, de acuerdo con un ulterior modo de llevar a la práctica la presente invención, el  $\beta$ -alquilo de bajo peso molecular enol/derivado puede ser convertido en el correspondiente 16 $\alpha$ -alquil-20-ceto esteroide por reacción con agua. Generalmente, se prefiere llevar a



5 cabo esta etapa poniendo íntimamente en contacto la mezcla de reacción que contiene el  $\beta$ -alquil enol derivado con una solución acuosa de un ácido no oxidante tal como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y similares. Alternativamente, una solución acuosa de una sal ácida tal como el cloruro amónico, sulfato amónico, sulfato ácido de sodio, y similares pueden de un modo semejante ser utilizadas para convertir el  $\beta$ -alquil enol derivado en  $\beta$ -alquil-20-ceto esteroide.

10 El proceso de la presente invención es especialmente apropiado para convertir  $\Delta^{16}$ -20-ceto-esteroides de las series del pregnano y allopregnano en los correspondientes  $16\alpha$ -alquil esteroides. Estos  $\Delta^{16}$ -20-ceto-pregnanos y allopregnanos pueden tener otros enlaces no saturados, y u otros substituyentes, tales como grupos ceto-,  
15 aciloxi, alquil e igualmente en los anillos A, B y C. Ejemplos de tales  $\Delta^{16}$ -20-ceto esteroides que pueden mencionarse son 3-aciloxi-16-pregnano-11,20-diona, 3-aciloxi-16-allopregnano-11,20-diona, 3-acil-oxy-9(11),16-pregnadieno-20-ona, 3-aciloxi-9(11),16-allopregnadieno-20-ona,  
20 3-aciloxi-16-pregnano-20-ona, 3-aciloxi-16-allopregnano-20-ona, 2-alquil-3-aciloxi-16-allopregnano-20-ona, 3-aciloxi-6-alquil-16-pregnano-11,20-diona, 16-pregnano-3,11,20-triona, 16-allopregnano-3,11,20-triona, 3,21-diacilo-16-pregnano-11,20-diona, 3,21-diaciloxi-16-allopregnano-11,  
25 20-diona, 3,21-diaciloxi-9(11),16-pregnadieno-20-ona, 3,21-diaciloxi-9(11),16-allopregnadieno-20-ona, y otros semejantes.

30 Los  $16\alpha$ -alquilcompuestos preparados por los procedimientos del presente invento son útiles productos intermedios en la producción de compuestos esteroides con

252199



actividad del tipo de la cortisona, tales como  $16\alpha$ -metilprednisona,  $16\alpha$ -metilprednisolona,  $9\alpha$ -fluoro- $16\alpha$ -metilprednisolona y similares.

5 Los ejemplos siguientes ilustran los procesos de la presente invención.

EJEMPLO 1. Preparación de  $16\alpha$ -metil-3-acetoxi-pregnano-11,20-diona.

A una suspensión de 40'4 g. de cloruro de cadmio anhidro y 2 g. de cloruro cuproso en 200 cc. de éter anhidro se añadieron 136 cc. de solución de bromuro de metil  
10 magnesio (3 molar) durante un tiempo de 10 minutos a una temperatura de  $32-34^{\circ}\text{C}$ , en atmósfera de nitrógeno. La mezcla fué hervida a reflujo durante dos horas. Después fué enfriada a  $30^{\circ}\text{C}$ , y se añadió una solución de 18'6 g. de acetato de  $\Delta^{16}$ -pregneno- $3\alpha$ -ol-11,20-diona durante un periodo  
15 de tiempo de 5 minutos. La mezcla fué agitada a  $30-35^{\circ}\text{C}$ , durante 17 horas. A la mezcla se le añadió una solución de 34 cc. de ácido clorhídrico concentrado y 140 cc. de agua manteniendo la temperatura a  $15-25^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar durante 30 minutos se separan las capas y se lava la capa eté  
20 rea sucesivamente con 100 cc. de agua, 100 cc. de solución saturada de bicarbonato sódico y 100 cc. de agua. La solución etérea fué secada sobre sulfato magnésico y concentrada a un volumen de 60 c.c. La pasta obtenida fué enfriada en baño de hielo, filtrada y la torta resultante lavada con  
25 20 cc. de éter. El rendimiento de acetato de  $16\alpha$ -metilpregnano- $3\alpha$ -ol-11,20-diona fué de 83'5%, de punto de fusión  $152-153^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO 2. Preparación de  $16\alpha$ -metil-3-acetoxi-pregnano 11,20-diona.

30 Se mezclaron 7 g. de  $\text{ZnCl}_2$  fundido (y pulverizado) y 0'5 g. de cloruro cuproso con 50 ml. de éter an-



hidro; se añadieron, agitando, 34 ml. de solución etérea  
3 molar de bromuro de metil magnesio y se hirvió la mez-  
cla a reflujo durante una hora en atmósfera de nitrógeno  
(ensayo de Gilman débilmente positivo). A la suspensión  
5 marrón rojiza se le añadió una solución de 4'65 g. de ace-  
tato de  $\Delta^{16}$ -pregneno-3 $\alpha$ -ol-11,20-diona en 200 ml. de éter  
anhidro a 30-34°C. durante 3 minutos. La mezcla fué agi-  
tada a 26-27°C. durante 66 horas.

Se añadió a la mezcla, agitando, una solución de  
10 10 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 20 ml. de agua.  
Después de 30 minutos se separaron las capas, se lavó la  
capa etérea sucesivamente con agua, solución de bicarbona-  
to sódico y agua. Se secó la solución sobre sulfato mag-  
nésico y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 4'1 g. de  
15 cristales, de punto de fusión 135-145°C. Después de re-  
cristalización a partir de 12 ml. de isopropanol, se ob-  
tuvieron 3'2 g. de 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-pregnano-11,20-dio-  
na, de punto de fusión 148-150°C. El producto obtenido  
no rebajó el punto de fusión de una muestra auténtica de  
20 acetato de 16 $\alpha$ -metil-pregnan-3-ol-11,20-diona.

EJEMPLO 3. Preparación de 16 $\alpha$ -n-propil-3acetoxi-pregnano-  
3,11-diona.

Se preparó bromuro de n-propilmagnesio partiendo  
de 12'3 g. de bromuro de n-propilo y 2'4 g. de magnesio  
25 en 40 ml. de éter. El reactivo de Grignard fué añadido  
a una suspensión de 10'12 g. de cloruro de cadmio y 0'5 g.  
de cloruro cuproso en 50 ml. de éter y la mezcla fué her-  
vida a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante hora y me-  
dia. Se añadió a la mezcla una solución de 4'65 g. de ace-  
30 tato de  $\Delta^{16}$ -pregnen-3 $\alpha$ -ol-11,20-diona en 200 ml. de éter

5 SE



y se agitó la mezcla durante 48 horas a 32°C. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de 9 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 30 ml. de agua. Se lavó la capa etérea de la manera usual, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. Después de tratamiento de la mitad del residuo con reactivo de Girard "T", la fracción cetónica pesó 1'71 g. Este material fué tratado con 7 ml. de piridina y 7 ml. de anhídrido acético a 70°C. durante 20 minutos. La solución fué vertida en agua, extraída con éter y la capa etérea lavada con ácido clorhídrico diluído, bicarbonato sódico y evaporada a sequedad. Después de recristalización en éter e isopropanol se obtuvieron 0'3 g. de 16 $\alpha$ -n-propil-3-acetoxi-pregnano-3,11-diona, de punto de fusión 163-165°C.

15 Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>: C, 74'76%; H, 9'68%.  
Hallado: C, 74'94%; H, 9'65%.

EJEMPLO 4. Preparación del 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-9(11)-pregneno-20-ona.

A una suspensión de 2'17 g. de cloruro de cadmio y 0'11 g. de cloruro cuproso en 11 ml. de éter se añadieron 7'3 ml. de solución etérea 3 molar de yoduro de metil magnesio. Se hirvió la mezcla a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante una hora y media. Se añadió a la mezcla una solución de 1 g. de 3-acetoxi-9(11),16-pregnadieno-20-ona en 43 ml. de éter y se hirvió a reflujo la mezcla con agitación durante 16 horas. Después de la descomposición de la mezcla de la manera usual y recristalización del producto crudo en éter de petróleo, se obtuvieron 0'8 g. de 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-9(11)-pregneno-20-ona, de punto de fusión 146-148°C.

5 SEP



Análisis calculado para  $C_{24}H_{36}O_3$ : C, 77'35%; H, 9'7%.  
Hallado: C, 77'59%; H, 9'65%.

La 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11),16-pregnadieno-20-ona em-  
pleada como material de partida en este ejemplo, puede  
5 prepararse partiendo del conocido compuesto 3 $\alpha$ -acetoxi-  
11 $\beta$ -hidroxi-pregnano-20-ona del modo siguiente: El mate-  
rial de partida se hace reaccionar con bromo en cloroformo  
a 0-5°C. para formar el correspondiente 17,21-dibromo-  
compuesto. Mediante tratamiento de la solución en cloro-  
10 formo que contiene el 17,21-dibromocompuesto con bromuro  
de hidrógeno gaseoso a una temperatura aproximada de 40-  
45°C, se obtiene 3 $\alpha$ -acetoxi-17,21-dibromo-9(11)-pregneno-  
20-ona. La reacción de este producto en acetona con yoduro  
sódico produce 3 $\alpha$ -acetoxi-17-bromo-21-yodo-9(11)  
15 pregnen-20-ona que mediante tratamiento con bisulfito só-  
dico es transformada en 3 $\alpha$ -acetoxi-17-bromo-9(11)-pregne-  
no-20-ona. Calentando este compuesto con piridina a re-  
flujo durante seis horas produce 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11),16-preg-  
nadieno-20-ona.

20 Los 16 $\alpha$ -alkil compuestos de bajo peso molecular  
preparados de acuerdo con los métodos de la presente in-  
vención, son útiles productos intermedios en la prepara-  
ción de compuestos tales como 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro predni-  
solona, 16 $\alpha$ -metilprednisona, 16 $\alpha$ -metilprednisolona y simi-  
25 lares. Estos compuestos tienen actividad del tipo de la  
cortisona y son útiles agentes anti-inflamatorios espe-  
cialmente efectivos en el tratamiento de la artritis y  
enfermedades relacionadas. Así, la 16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ -acetoxi-  
pregnano-11,20-diona reacciona con ácido clorhídrico en  
30 disolución acuosa metanólica para formar 16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ -



hidroxi-pregnano-11,20-diona.

Este último compuesto, que es un potente anestésico, reacciona con anhídrido acético en presencia del catalizador ácido p-tolueno sulfónico para formar una mezcla de enol acetato que contiene 3,20-diacetato de 16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,20-dihidroxi-17,20-pregnano-11-ona; esta mezcla, después de purificación cromatográfica sobre alúmina lavada a los ácidos para separar cualquier porción de material de partida no transformado, reacciona con ácido perbenzoico y el 3,20-diacetato de 16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,20-epoxi-3 $\alpha$ ,20-dihidroxi-pregnano-11-ona resultante, es hidrolizado con bicarbonato potásico en solución metánolica para producir 16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-pregnano-11,20-diona.

El último compuesto reacciona con bromo en cloroformo para formar 21-bromo-16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-pregnano-11,20-diona que reacciona con yoduro sódico en acetona para producir 21-yodo-16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-pregnano-11,20-diona que se convierte sin aislarla en 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregnano-11,20-diona por reacción con acetato potásico anhidro; este compuesto es hecho reaccionar con trióxido de cromo en piridina, para formar 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-pregnano-3,11,20-triona. El 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-16 $\alpha$ ,21-hidroxi-pregnano-3,11,20-triona se hace reaccionar con bromo en cloroformo-ácido acético glacial, para producir 4-bromo-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-pregnano-3,11,20-triona, que reacciona luego con la semicarbazida para formar 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregnano-3,11,20-triona 3,20-bissemicarbazona. Esta 3,20-bissemicarbazona es hecha reaccionar con borohidruro sódico para formar



16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona, 3,20-bissemicarbazona, que es hidrolizada en medio ácido para formar 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona.

5 Este último compuesto es luego transformado en el correspondiente 1,4-pregnadieno compuesto poniéndolo en contacto con la actividad deshidrogenante de microorganismos de la Clase Esquizomicetos, por ejemplo, Bacillus sphaericus (ATCC-245) o Nocardia asteroides (ATCC 9970).

10 La 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona así obtenida es luego hecha reaccionar con anhídrido acético en presencia de piridina para producir el correspondiente 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona.

15 Este compuesto puede también denominarse acetato de 16 $\alpha$ -metil-prednisolona. Por otra parte, la 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona obtenida del modo descrito anteriormente, mediante reacción con anhídrido acético en piridina, da el correspondiente 21-acetato que es hecho reaccionar con cloruro de metano sulfonilo seguido de acetato potásico, u oxiclорuro de fósforo, para producir 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-4,9(11)-pregnadieno-17 $\alpha$ , 21-diol-3,20-diona; este último compuesto reacciona con ácido hipobromoso produciendo 21-acetato de 9 $\alpha$ -bromo-16 $\alpha$ -metil-25 4-pregнено-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,triol-3,20-diona que reacciona con acetato potásico anhidro en etanol para producir 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-9,11-epoxi-4-pregнено-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona.

Este 9,11-epóxido reacciona luego con fluoruro de hidrógeno en tetrahidrofurano para producir 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-30 9 $\alpha$ -fluoro-4-pregнено-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona; este com-

252199



5 puesto reacciona con un agente hidrolizante para formar  
16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-4-pregneno-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,  
quedando el alcohol 21 libre. El último compuesto puede  
ser similarmente deshidrogenado mediante la actividad des-  
hidrogenante de microorganismos de la clase de los Esqui-  
zomicetos para producir 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,21-dihid-  
droxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona (9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-  
prednisolona).

10 Por otra parte, la 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-9(11)-  
pregneno-20-ona preparada del modo descrito en los ejem-  
plos anteriores, puede ser convertida en 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,  
17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona del modo si-  
guiente: El material de partida es tratado con ácido hi-  
pobromoso para producir 9 $\alpha$ -bromo-16 $\alpha$ -metil 3-acetoxi-11 $\beta$ -  
15 hidroxipregnano-20-ona que reacciona con acetato potásico  
en etanol para producir 16 $\alpha$ -metil-9,11-oxido-3-acetoxi-  
pregnano-20-ona. Este 9,11-oxido reacciona luego con fluo-  
ruro de hidrógeno en tetrahydrofurano para producir 16 $\alpha$ -  
metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-3-acetoxi-pregnano-20-ona.

20 Los compuestos 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-  
3-acetoxipregnano-20-ona o 16 $\alpha$ -metil-3acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-  
pregnano-20-ona son después tratados microbiológicamente  
para introducir substituyentes hidroxi en las posiciones  
17 y 21 de la molécula para producir 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-  
25 3,11 $\beta$ ,17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnano-20-ona o 3,11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,  
21-tetrahidroxi-pregnano-20-ona respectivamente. Estos  
compuestos son luego sometidos a un posterior tratamiento  
microbiológico poniéndolos en contacto con un cultivo en  
crecimiento de *Nocardia blackwellii* para oxidar el grupo  
30 3-hidroxi a 3-ceto e introducir dobles enlaces en el ani-

252199

55



llo A de la molécula en las posiciones 1,2 y 4,5 produciendo de este modo 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona y 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20 diona respectivamente.

5

N O T A  
=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento químico para introducir un sustituyente hidrocarburado en las cetonas  $\alpha,\beta$ -no saturadas; el cual comprende poner en íntimo contacto un  $\Delta^{16}$ -20-ceto esteroide con un metal dialquilo de bajo peso molecular de fórmula (R)<sub>2</sub>M, donde R<sub>2</sub> representa un alquilo de bajo peso molecular, y M un metal del grupo formado por el zinc y el cadmio en presencia de haluros de magnesio y cobre, cuyo halógeno tenga un peso atómico mayor que 35 para producir el correspondiente 16-alquilo enol derivado.

2) Procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el metal dialquilo es preparado "in situ" mediante reacción de un reactivo de Grignard de la fórmula RMg X en donde R es un alquilo de bajo peso molecular, y X un halógeno de peso atómico superior a 35, con una sal metálica de zinc o de cadmio.

3) Procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el metal dialquilo de bajo peso molecular es dimetil cadmio.

4) Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el metal dialquilo de bajo peso molecular es dimetil zinc.

5) Procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el  $\Delta^{16}$ -20-ceto esteroide es 3 $\alpha$ -acetoxi-16-pregno-

252199



11,20-diona.

6) Procedimiento según la reivindicación 1 en el cual el  $\Delta^{16}$ -3-ceto esteroide es 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11),16-prednadieno-20-ona.

5           7) Procedimiento químico para introducir un substituyente hidrocarburado en las cetonas  $\alpha,\beta$ -no saturadas, el cual comprende poner íntimamente en contacto un  $\Delta^{16}$ -20-ceto esteroide con un metal dialquilo de bajo peso molecular de fórmula  $(R)_2M$ , donde  $R_2$  representa un alquilo de bajo peso molecular y M un metal del grupo formado por 10 el zinc y el cadmio, en presencia de haluros de magnesio y cobre, cuyo halógeno tenga un peso atómico superior a 35 para producir el correspondiente B-alquil enol derivado, y descomposición de éste enol derivado por reacción 15 con agua para producir el correspondiente 16 $\alpha$ -alquil-20-ceto esteroide.

8) Procedimiento según la reivindicación 7 en el cual el metal dialquilo de bajo peso molecular es preparado "in situ" mediante reacción de un reactivo de Grignard 20 de fórmula  $RMg X$ , en donde R es un alquilo de bajo peso molecular y X un halógeno de peso atómico superior a 35 con una sal metálica del grupo formado por el zinc y el cadmio.

9) Procedimiento según la reivindicación 7 en el cual el metal dialquilo de bajo peso molecular es di- 25 metil cadmio.

10) Procedimiento según la reivindicación 7 en el cual el metal dialquilo de bajo peso molecular es di- metil zinc.

30           11) Procedimiento según la reivindicación 7 en



el cual el  $\Delta^{16}$ -20-ceto esteroide es  $3\alpha$ -acetoxi-16-pregneno 11,20-diona.

5 12) Procedimiento según la reivindicación 7 en el cual el  $\Delta^{16}$ -20-ceto esteroide es el  $3\alpha$ -acetoxi-9-(11), 16-pregnadieno-20-ona.

10 13) Procedimiento químico para introducir un sustituyente hidrocarburado en las cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas, el cual comprende el poner íntimamente en contacto cloruro de cinc con bromuro de metil magnesio en presencia de una sal de cobre y la adición de  $3\alpha$ -acetoxi-16-pregneno 11,20-diona a la mezcla resultante de la reacción, para formar el correspondiente  $\beta$ -metil enol derivado.

15 14) Procedimiento según la reivindicación 13 en el cual el  $\beta$ -metil enol derivado se hace reaccionar posteriormente con agua para producir  $3\alpha$ -acetoxi-16-metil-pregnano-3,20-diona.

20 15) Procedimiento químico para introducir un sustituyente hidrocarburado en las cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas, el cual comprende el poner íntimamente en contacto cloruro de cadmio con bromuro de metilmagnesio en presencia de una sal de cobre y la adición de  $3\alpha$ -acetoxi-16-pregneno-11,20-diona a la mezcla resultante de la reacción para producir el correspondiente  $\beta$ -metil enol derivado.

25 16) Procedimiento según la reivindicación 15 en el cual el  $\beta$ -metil enol derivado se hace reaccionar posteriormente con agua para producir  $3\alpha$ -acetoxi-16 $\alpha$ -metil-pregnano-11,20-diona.

30 17) Procedimiento químico para introducir un sustituyente hidrocarburado en las cetonas  $\alpha, \beta$ -no saturadas, el cual comprende el poner íntimamente en contacto

252199



cloruro de cadmio con bromuro de metilmagnesio en presen-  
cia de una sal de cobre y la adición de  $3\alpha$ -acetoxi-9(11),  
16-pregnadieno-20-ona a la mezcla resultante de la reac-  
ción para producir el correspondiente  $\beta$ -metil enol deriva-  
do.

18) Procedimiento según la reivindicación 17 en  
el cual el  $\beta$ -metil-enol derivado se hace reaccionar pos-  
teriormente con agua para producir  $3\alpha$ -acetoxi-16 $\alpha$ -metil  
9(11)-pregneno-20-ona.

19) Procedimiento químico para introducir un  
sustituyente hidrocarburado en las cetonas  $\alpha, \beta$ -no satu-  
radas, el cual comprende poner íntimamente en contacto  
cloruro de cadmio con bromuro de n-propil magnesio en pre-  
sencia de una sal de cobre, y la adición de  $3\alpha$ -acetoxi-  
16-pregneno-11,20-diona a la mezcla de reacción resultan-  
te para producir el correspondiente  $\beta$ -n-propil enol deri-  
vado.

20) Procedimiento según la reivindicación 19 en  
el cual el  $\beta$ -n-propil enol derivado se hace reaccionar  
posteriormente con agua para producir  $3\alpha$ -acetoxi-16 $\alpha$ -n-  
propil-pregnano-11,20-diona.

21) Procedimiento químico para introducir un  
sustituyente hidrocarburado en las cetonas  $\alpha, \beta$ -no satu-  
radas.

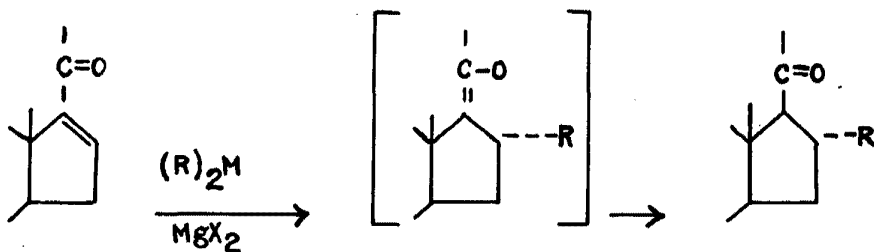
Esta memoria consta de diez y siete páginas es-  
critas por una sola cara.

BARCELONA, 5 de Septiembre de 1959.

P. A.



25219



P.A.  
*[Handwritten signature]*