

254059

254059



P. - 19.038

A-44763 Case 17379/615/716 LH (LJR)

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
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 PREPARAR UN DERIVADO ESTEROIDE DE LA
SERIE DEL PREGNANO".

Esta invención se refiere a un método para la preparación de
nuevos esteroides pentacolicos y a los compuestos preparados de este modo.
Igualmente, esta invención se refiere a un nuevo método para la preparación
de esteroides sustituidos por fluor. De modo más particular, se refiere a
5 fluorocorticoides de la serie del pregnano y del androstano.

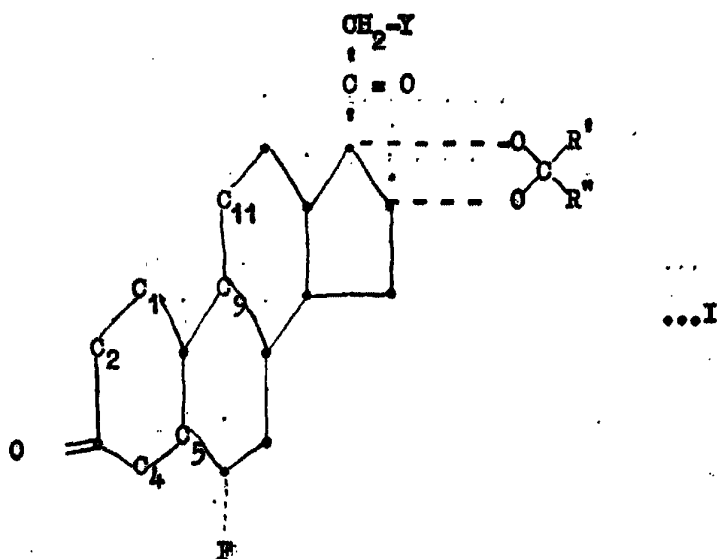
Es bien conocido el uso de hidrocortisona, prednisolona, triam-
cinolona y análogos, como glucocorticoides.



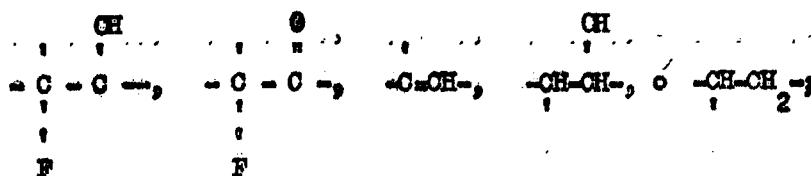
254059

Se ha encontrado ahora que los metilendioxi-derivados de 6-fluoro y 6,9-difluoro hidrocortisona sustituidos poseen una gran actividad anti-inflamatoria y son particularmente útiles para aplicación tópica.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado esteroide de la serie del pregnano de la siguiente fórmula general



en la que $-C_1-C_2$ y $-C_4-C_5$ es $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$; $-C_9-C_{11}$ es



R' y R'' son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno, radicales alquilo, radicales alcarilo, radicales arilo, radicales cicloalquilo o radicales heterocíclicos o tomados conjuntamente son radicales cicloalquilo o heterocíclicos; e Y es hidrógeno, fluor, OH o OR, donde R es un radical alcanilo inferior, un radical tetrahidropiran-2-il-oxi, o un radical tetrahidrofuran-2-il-oxi, caracterizado por

tratar un esteroide de fórmula I donde faltan uno o más de los sustituyentes

254059



y/o estructuras especificados arriba de acuerdo con una o más de las siguientes reacciones, realizadas en cualquier orden que se desee,

(1) formar la insaturación Δ^1 y/o Δ^4

(2) tratar el 9,11-óxido con fluoruro de hidrógeno para formar el 9 α -fluoro-11 β -hidroxi esteroide, y, si se desea, oxidar el 11-hidroxi a un grupo 11-ceto en cualquier momento en la secuencia de reacción.

(3) hacer reaccionar el 16 α ,17 α -dihidroxi esteroide con un compuesto carbonilo



(4) introducir el átomo 6 α -fluoro

(5) donde los 6 α -monofluoro compuestos se preparan formando el 11 β -hidroxi grupo microbiológicamente

y en que los grupos sensibles pueden estar protegidos.

En la formación de la insaturación Δ^1 y/o Δ^4 , la deshidrogenación puede efectuarse mediante reactivos químicos o por procedimientos microbiológicos. Así, por ejemplo, puede utilizarse dióxido de selenio para insertar la insaturación químicamente. Como organismos que pueden utilizarse para introducir la insaturación Δ^1 y/o Δ^4 están el Nocardia coralina, Bacillus cyclooxydans, Corynebacterium simplex y organismos análogos.

En la formación de los 16 α ,17 α -dihidroxi-esteroides utilizados en los compuestos de acetalización y de cetalización de esta invención, particularmente cuando el esteroide posee un sustituyente 6 α -fluoro o un sustituyente 6 α ,9 α -difluoro, es especialmente útil insertar el grupo 16 α -hidroxi por un método de fermentación utilizando organismos tales como Streptomyces roseochromogenus.

Cuando el 16 α ,17 α -dihidroxi esteroide se hace reaccionar con un aldehído o una cetona, el aldehído o la cetona pueden ser ellos mismos un acetalderivado o un cetalderivado. Tales derivados acetal o cetal pueden



25 40 53

utilizarse de modo intercambiable con los aldehidos y cetonas en la formación de los 16 α , 17 α -acetal y cetal esteroides de esta invención.

5 Cuando se introduce el 6 α -fluore sustituyente, puede hacerse esto de acuerdo con el método descrito en las patentes norteamericanas 2.838.546 y 2.838.548.

10 También puede introducirse un grupo 11 β -hidroxi en la molécula esteroide cuando los 6 α -monofluoro compuestos se preparan por un procedimiento microbiológico que utiliza, por ejemplo, Botrytus cinerea. En cualquiera de los compuestos preparados por el presente procedimiento, el 11-hidroxi derivado puede oxidarse al correspondiente 11-ceto esteroide con solución de ácido crómico según se indica en los ejemplos.

15 En la puesta en práctica del procedimiento de la presente invención, la cetona o el aldehido que tienen la fórmula $O = C \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ pueden ser por ejemplo, acetona, aldehido propiónico, metilisobutil cetona, ciclohexanona, ciclohexanona, furfural, benzaldehido, acetofenona, ciclohexil cetona, ortoformiato de etilo y análogos. La reacción se realiza preferiblemente aadiendo de el 16 α , 17 α -dihidroxi esteroide al aldehido o la cetona y dejando que la reacción se realice en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido perclórico, etc. La reacción puede hacerse a una temperatura de unos 15° C a unos 65° C. En general, se termina en un plazo desde unos pocos minutos a varias horas.

20 Igualmente, es bien sabido que los esteroides sustituidos por fluor, tales como 9 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona (triamcinolona) son muy activos y útiles como anti-artríticos. En la patente norteamericana 2.857.403, se describe la 16 α -flucortestosterona como andrógeno activo. En la bibliografía química, se indica que la 21-flucortestosterona tiene una actividad progestacional de dos a cuatro veces mayor que la progesterona. Asimismo, informes publicados indican que la introducción de fluor en la posición 6 α sobre el núcleo esteroide ejerce una profunda influencia sobre la actividad. La susti-
30 tución de fluor en la posición 12 α produce igualmente glucocorticoides muy

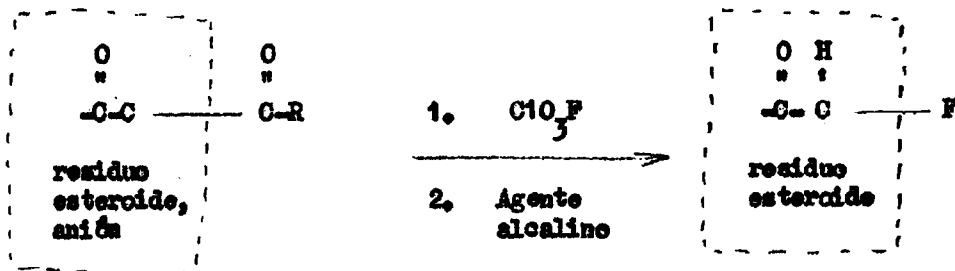


254059

activos. Por consiguiente, un procedimiento que sea capaz de colocar uno o más átomos de fluor en una molécula esteroide es del máximo interés. Los productos de esta invención son agentes activos y útiles en el campo glucocorticoide, androgénico y progestacional. Algunos de los compuestos preparados por el presente procedimiento son también útiles como productos intermedios.

Se ha encontrado ahora que los esteroides, particularmente de las series del cetopregnano y del ceto-androstano que tienen el grupo $\begin{matrix} -C-R \\ | \\ O \end{matrix}$ presente que está en posición alfa con relación al grupo carbonilo, son capaces, pasando por el anión correspondiente, de fluoración directa.

En este grupo, R se define como hidrógeno, carbalcoxil, carboxil o un radical OH. El grupo $\begin{matrix} -C-R \\ | \\ O \end{matrix}$ está usualmente unido al núcleo esteroide; sin embargo, puede estar unido a la cadena lateral como en la serie del pregnano. El esquema siguiente indica la reacción que tiene lugar



donde R tiene la significación anterior.

El procedimiento de la presente invención es capaz de insertar por lo menos un átomo de fluor en cualquier posición sobre el sistema anular esteroide donde un grupo metileno o metilo está en posición alfa con relación a un grupo carbonilo del núcleo esteroide. Este incluiría las posiciones 2, 4, 16 y 21. En el caso de la posición 21, el procedimiento presente insertará uno o dos átomos de fluor, según sea el procedimiento empleado.

El presente procedimiento para fluorar esteroides con fluoruro de perclorile se realiza disolviendo o suspendiendo un esteroide acilado en el carbono de las series del ceto-pregnano o del ceto-androstano, tal co-



254059

no se ha descrito anteriormente, en un disolvente, por ejemplo, un hidrocar-
buro aromático, un glicol, un alcohol, dióxano, preferiblemente, un
alcohol alifático bajo y añadiendo al mismo un equivalente de un agente al-
calino suficientemente fuerte para formar una sal del esteroide. Estos
5 agentes alcalinos pueden ser, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido só-
dico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico y análogos. La solu-
ción o suspensión resultante se mantiene luego a una temperatura desde unos
-60° C, a 25° C, y preferiblemente entre los límites de unos -20° a 0° C.,
mientras se hace burbujear el fluoruro de perclorilo por la mezcla de reac-
10 ción hasta que ésta es prácticamente completa. Esto puede exigir un perio-
do que varía desde varios minutos hasta una a dos horas. Después de comple-
tada la reacción, se obtiene el producto tratando con un disolvente hidrofí-
tico tal como agua o un alcohol o mezcla de los mismos y un agente alcalino,
por ejemplo, una sal metálica de un ácido débil o un alóxido de metal alcali-
15 no que efectúa la desacilación y da el fluorocesteroide deseado.

Los siguientes ejemplos describen los procedimientos típicos
para la preparación de los compuestos esteroides de esta invención.

EJEMPLO I

20 Preparación de 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-
pregnen-3, 20-diona.

El compuesto anterior se prepara por la acción de Streptomyces
roseochromogenus sobre 150 mg. de 6 α , 9 α -difluorohidrocortisona en 1,5

l. de un medio de fermentación compuesto de lo siguiente:

25 Harina de soja	0,22%
Líquido de maceración de maíz	0,3
Glucosa	1,0
Extracto de levadura	0,25
NH ₄ H ₂ PO ₄	0,3
CaCO ₃	0,25

254059



El pH se ajusta a 7,0 con hidróxido sódico. La fermentación se continúa hasta que no hay presente más compuesto de partida, lo cual suele exigirse de 1 a 3 días.

Los 1,5 litros de mosto integral se filtran y el filtrado se extrae tres veces con porciones de 1,5 litros de acetato de etilo. El micelio se pone en forma de papilla con 500 ml. de acetato de etilo y la mezcla se filtra, después de lo cual se separa la capa de acetato de etilo y se reúne con los otros extractos. Los extractos se lavan dos veces con 200 ml. de agua y luego se concentran a sequedad bajo presión reducida.

El residuo se somete a cromatografía de reparto utilizando una columna de 100 gr. de tierra de diatomeas humedecida con la fase inferior de un sistema disolvente equilibrado compuesto de 1 volumen de agua, 5 volúmenes de dioxano y 3 volúmenes de ciclohexano. La fase superior se utiliza para desarrollar la columna y la concentración de esteroide que contiene el grupo Δ^4 -3-ona se sigue midiendo la absorbancia ultravioleta a 240 m μ . El máximo a unos 5,5 volúmenes de retención de columna se recoge y se concentra a sequedad en vacío. La masa de cristales resultante se recristaliza dos veces de acetona dando 6 α , 9 α -difluoro 16 α -hidroxihidroocortisona.

EJEMPLO 2

Preparación de 16 α , 17 α -isopropilidenedioxi-6 α , 9 α -difluoro-4-pregnen-11 β , 21-diol-3,20-diona.

Se disuelven en 20 ml. de acetona 200 mg. de 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnano-3,20-diona cristalina (6 α , 9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona descrita en la patente americana 2.838.548 y preparada como se ha descrito en el Ejemplo I) y se añaden 0,2 ml. de ácido perclórico al 70%. Después de una hora, se agregan 5 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y el sólido que se separa se elimina por centrifugación y se lava con un poco de acetona. Las soluciones acetonicas se reúnen y se concentran a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de 25 ml. de agua y otros 25 ml. de acetato de etilo.

254059



La capa de acetato de etilo se retira y la capa acuosa se extrae con dos porciones más de 25 ml. de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo reunidos se concentran luego a sequedad y el residuo cristalino se recrystaliza una vez de acetona acuosa y otra de acetona-hexano. Los cristales son los del acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona.

EJEMPLO 3

Preparación de 16 α ,17 α -(1-ciclohexil)-etilidenodioxo-6 α ,9 α -difluoro-4-pregneno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

Se hace una papilla de 25 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxi hidroocortisona con 3 ml. de metilciclohexil acetona y 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y se añaden 0,5 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. Se lava la capa orgánica con 0,5 ml. de agua y se concentra a presión reducida hasta dar un residuo que se cristaliza de acetona-hexano y se recrystaliza de la misma mezcla disolvente. Los cristales así obtenidos son el 1-ciclo-hexiletilideno derivado de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxi hidroocortisona.

EJEMPLO 4

Preparación de 16 α ,17 α -(etoxi)-etilidenodioxo-6 α ,9 α -fluoro-4-pregneno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxi hidroocortisona con 6 ml. de ortoformiato de etilo y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se añade 1 ml. de bicarbonato sódico saturado y la solución se concentra hasta dar un residuo. El residuo se extrae varias veces con acetona y luego se reparte sobre silicato magnésico sintético. Los cristales obtenidos del máximo de actividad ultravioleta se recrystalizan de acetona-hexano para dar el compuesto arriba citado.

EJEMPLO 5

Preparación de 16 α ,17 α -(1-fenil)-etilidenodioxo-6 α ,9 α -difluoro-4-



254059

pregneno-11^β,21-diol-3,20-diona.

Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-26 α -hidroxihidroocortisona con 6 ml. de acetofenona y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se añade 1 ml. de bicarbonato sódico saturado y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se lava con 1 ml. de agua y se concentra hasta principio de cristalización y se deja en reposo hasta que la cristalización es completa. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano.

EJEMPLO 6

Preparación de 16 α ,17 α -benzilidenodioxi-6 α ,9 α -difluoro-4-pregneno-11^β,21-diol-3,20-diona.

Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona con 6 ml. de benzaldehído y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora, aproximadamente y luego se añade 1 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se lava con 1 ml. de agua y luego se concentra a presión reducida. La masa residual se cristaliza de acetona-hexano para dar el benzilideno derivado de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona.

EJEMPLO 7

Preparación de 16 α ,17 α -furfurilidenodioxi-6 α ,9 α -difluoro-4-pregneno-11^β,21-diol-3,20-diona.

Se hace una papilla de 25 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona con 3 ml. de furfural y 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se añaden 0,5 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se lava con 0,5 ml. de agua y luego se concentra a presión reducida. La masa residual se cristaliza de acetona-hexano para dar el furfurilideno derivado de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona cristalizado.



254059

EJEMPLO 8

Preparación de 16 α ,17 α -ciclopentilidenodioxo-6 α ,9 α -difluoro-4-pregnen-11 β ,21-diol-3,20-diona.

5 Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona cristalina con 5 ml. de ciclopentanona y 0,05 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se añade 1,0 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se lava con 1 ml. de agua y luego se concentra hasta que empiezan a formarse cristales. La solución se deja en reposo hasta que la

10 cristalización es completa. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano. Los cristales así obtenidos son el ciclo-pentilideno derivado de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona.

EJEMPLO 9

Preparación de 16 α ,17 α -ciclohexilidenodioxo-6 α ,9 α -difluoro-4-pregnen-11 β ,21-diol-3,20-diona.

15 Se hace una papilla con 25 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona cristalina con 3 ml. de ciclohexanona y 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se añade 0,5 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La

20 capa orgánica se lava con 0,5 ml. de agua y luego se concentra hasta que empiezan a formarse cristales. La solución se deja en reposo hasta que la cristalización es completa. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano. Los cristales así obtenidos son el ciclohexilideno derivado de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona.

EJEMPLO 10

Preparación de 16 α ,17 α -(1,3-dimetil)-butilidenodioxo-6 α ,9 α -difluoro-4-pregnen-11 β ,21-diol-3,20-diona.

25 Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona cristalina con 5 ml. de metil isobutil cetona y se añaden

254059



0,05 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora. Luego se añade 1,0 ml. de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y la capa acuosa inferior se retira. La capa superior se lava una vez con 0,5 ml. de agua y luego se concentra en vacío hasta 1 ml., aproximadamente. La solución se deja en reposo durante la noche en una cámara refrigeradora y los cristales que se forman se filtran, se lavan con éter y se reocrystalizan de acetona-hexano.

EJEMPLO 11

Preparación de 16 α ,17 α -propilidenedioxi-6 α ,9 α -difluoro-4-pregnen-11 β ,21-diol-3,20-diona.

Se disuelven 25 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidrocortisona cristalina en 2,5 ml. de aldehído propiónico y se añaden 0,025 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante 1 hora. Luego se añaden 0,5 ml. de bicarbonato sódico saturado y el sólido que se separa se elimina por centrifugación y se lava con un poco de acetona. Las porciones acetónicas combinadas se concentran a sequedad a presión reducida y el residuo se extrae una vez con 0,5 ml. de agua y otra con 0,5 ml. de acetona acuosa al 50%. El residuo se seca y se cristaliza dos veces de acetona-hexano para dar cristales del 16 α ,17 α -propilideno derivado de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidrocortisona.

EJEMPLO 12

Preparación de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

Se hacen actuar sobre 1,9 litros de mosto integral que contiene 400 mg. de 6 α -fluoro-prednisolona (6 α -fluoro-11 β ,17 α -21-trihidroxio-1,4-pregnadieno-3,20-diona), Streptomyces roseochromogenus AE-751 o Wakasam N° 3689; se filtra, y el filtrado se extrae tres veces con porciones de dos litros de acetato de etilo. El micelio se extrae con 500 ml. de acetato de etilo y la mezcla se filtra. Los extractos en acetato de etilo reunidos se lavan con 200 ml. de agua y se concentran hasta dar un residuo. El residuo se somete a cromatografía de reparto utilizando una columna de 200 gr. de

254059



tierra de diatomeas (Celite 545) humedecida con la fase inferior de un sistema disolvente equilibrado compuesto de 1 volumen de agua, 5 volúmenes de dioxano y 3 volúmenes de ciclohexano. La fase superior se utiliza para desarrollar la columna y la actividad del eluyente se sigue midiendo la absorbancia ultravioleta a 240 m μ . Las fracciones que contienen la máxima actividad se concentran hasta residuo siruposo y se trituran con acetona. Se forman cristales (25 mg.) y la recrystalización da un producto con p. de f. 226-230°.

EJEMPLO 13

Preparación de 16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

Se disuelven 15 mg. de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona cristalina (6 α -fluoro-16 α -hidroxi prednisolona descrita en la patente americana 2.838.546) en 2 ml. de acetona y se añaden 0,02 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante 1 hora. Luego se agregan 0,5 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la solución se concentra a presión reducida hasta 1 ml., aproximadamente. La solución se deja en reposo durante la noche y los cristales que se forman se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano. Los cristales son el 16 α ,17 α -iso-propilideno-derivado de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 14

Preparación de 16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

Una muestra de 25 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona se disuelve en 3 ml. de acetona y se añade una gota de ácido clorhídrico concentrado. La solución se deja en reposo durante la noche, se vierte sobre una solución de bicarbonato sódico para neutralizar el exceso de ácido. La solución se extrae con acetato de etilo, se lava con una pequeña cantidad de agua y se concentra a presión reducida hasta dar un residuo amorfo. Es-

4059



te último se recristaliza de acetona-hexano para dar cristales del isopropilideno-derivado.

EJEMPLO 15

Preparación de 16 α ,17 α -propilidenodixi-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11^B,21-diol-3,20-diona.

5

Se disuelven 25 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxi prednisolona en 3 ml. de aldehído propiónico y se añaden 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante 1 hora. Luego se añaden 0,5 ml. de solución saturada de bicarbonato de sodio y la solución se concentra a presión reducida hasta 1 ml., aproximadamente. Se deja en reposo la solución durante la noche y los cristales que se forman se filtran, se lavan con éter y se recristalizan de acetona-hexano. Los cristales son el 16 α ,17- α -propilideno-derivado de 6 α -fluoro-16 α -hidroxi-prednisolona.

10

EJEMPLO 16

Preparación de 16 α ,17 α -(1-metil)-propilidenodixi-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11,21-diol-3,20-diona.

15

Se disuelven 25 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona en 3 ml. de metiletilcetona y se añaden 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante 1 hora. Luego se añaden 0,5 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la solución se concentra a presión reducida hasta 1 ml., aproximadamente. La solución se deja en reposo durante la noche y los cristales que se forman se filtran, se lavan con éter y se recristalizan de acetona-hexano. Los cristales son el 16 α ,17 α -isobutilideno-derivado.

20

EJEMPLO 17

Preparación de 16 α ,17 α -(1-etil)-propilidenodixi-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11^B,21-diol-3,20-diona.

25

Se disuelven 25 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona en 3 ml. de dietilcetona y se añaden 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La

25 4059



solución se deja en reposo durante 1 hora. Luego se añaden 0,05 ml. de bicarbonato sódico saturado y la capa acuosa se retira; la capa orgánica se concentra hasta 1 ml. aproximadamente. La solución se deja en reposo durante la noche, si es necesario, y los cristales que se forman se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano. Los cristales son el dietilmetileno-derivado.

EJEMPLO 18

Preparación de 16 α ,17 α -(1,3-dimetil)-butilidenodiacri-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

10 Se hace una papilla de 25 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 3 ml. de metilisobutil cetona y 0,05 ml. de ácido perclórico al 70%, y la mezola se agita durante 1 hora. Luego se añaden 0,5 ml. de bicarbonato sódico saturado y la capa acuosa se retira; la capa orgánica se concentra hasta 1 ml. aproximadamente. La solución se deja en reposo, los cristales que se forman se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano.

EJEMPLO 19

Preparación de 16 α ,17 α -ciclopentilidenodiacri-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

20 Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 6 ml. de ciclopentanona y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezola se agita durante 1 hora, aproximadamente y luego se añade 1,0 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se concentra hasta que empieza la cristalización y se deja en reposo hasta que ha terminado la cristalización. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano. Los cristales son el ciclopentilideno-derivado de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 20

Preparación de 16 α ,17 α -ciclohexilidenodiacri-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

30 Se hace una papilla con 50 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxipred-

254059



nisolona con 6 ml. de ciclohexanona y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se agrega 1,0 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se concentra hasta que empieza la cristalización y se deja en reposo hasta que termina la cristalización. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de aceto-hexano. Los cristales así obtenidos son el ciclohexilideno-derivado de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 21

Preparación de 16 α , 17 α -benzilidenodioxi-6 α -fluoro-1,4-pregnen-11 β , 21-diol-3,20-diona.

Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 6 ml. de benzaldehído y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora aproximadamente y luego se añade 1 ml. de una solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se concentra hasta que empieza la cristalización y se deja en reposo hasta que ha terminado la cristalización. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano. Los cristales así obtenidos son los del benzilideno-derivado.

EJEMPLO 22

Preparación de 16 α , 17 α -(1-fenil)-etilidenodioxi-6 α -fluoro-1,4-pregnen-11 β , 21-diol-3,20-diona.

Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 6 ml. de acetofenona y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se añade 1 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se concentra hasta que empieza la cristalización y se deja hasta que termina la cristalización. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se recrystalizan de acetona-hexano.



254056

EJEMPLO 23

Preparación de 16 α ,17 α -furfurilidenodici-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

5 Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 6 ml. de furfural y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se añade 1 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se concentra hasta que empieza la cristalización y se deja en reposo hasta que termina la cristalización. Los cristales se filtran, se lavan con éter y se reocrystalizan de acetona-hexano. Los cristales obtenidos de esta manera son los del furfurilideno-derivado.

EJEMPLO 24

Preparación de 16 α ,17 α -(1-ciclohexil)-etilidenodici-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

15 Se hace una papilla de 25 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 3 ml. de metilciclohexil cetona y 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante una hora y se añaden 0,5 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y la capa acuosa se retira. La capa orgánica se concentra a presión reducida hasta dar un residuo que se cristaliza de acetona-hexano. Los cristales así obtenidos son el 1-ciclo-hexiletideno-derivado de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 25

Preparación de 16 α ,17 α -(etoxi)-etilidenodici-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona.

25 Se hace una papilla de 50 mg. de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 6 ml. de ortoformiato de etilo y 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La mezcla se agita durante 1 hora y luego se añade 1 ml. de bicarbonato sódico saturado y la solución se concentra hasta dar un residuo. El residuo se extrae con acetona y se reparte sobre silicato magnésico sintético (Florosil).

254059



Los cristales así obtenidos, después de recristalización de acetona-hexano, son cristales puros del compuesto arriba citado.

EJEMPLO 26

Preparación de 16 α , 17 α -isopropilidenodioxo-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β , 21-diol-3,20-diona-21-acetato.

Se disuelven 50 mg. de 6 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxio-1,4-pregnadieno-3,20-diona-21-acetato en 6 ml. de acetona y se añaden 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante unos 30 minutos y luego se añade solución saturada de bicarbonato sódico para llevar el pH a 5-7, aproximadamente. La solución se concentra a presión reducida hasta unos 2 ml. y se deja en reposo hasta que termina la cristalización. Los cristales obtenidos son los del isopropilideno-derivado de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona-21-acetato.

El mismo compuesto se prepara por acetilación con anhídrido acético y piridina de 16 α , 17 α -isopropilidenodioxo-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β , 21-diol-3,20-diona.

EJEMPLO 27

Preparación de 16 α , 17 α -isopropilidenodioxo-6 α -fluoro-1,4-pregnadieno-21-ol-3,11,20-triona.

Se disuelven 25 mg. de 6 α -fluoro-16 α , 17 α , 21-trihidroxio-1,4-pregnadieno-3,11,20-trionas (patente americana 2,838,546) en 3 ml. de acetona y se añaden 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo 1 hora y luego se añaden 0,5 ml. de bicarbonato sódico saturado. La solución se concentra después y se deja en reposo hasta que termina la cristalización. Los cristales se aíslan por filtración, se lavan con éter y se secan. La recristalización de acetona-hexano da cristales del acetónido.

EJEMPLO 28

Preparación de 16 α , 17 α -isopropilidenodioxo-6 α -fluoro-4-pregneno-11 β , 21-diol-3,20-diona.

Se disuelven 25 mg. de 6 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetra-

254059



hidroxi-4-pregneno-3,20-diona (patente americana 2.838.548) en 3 ml. de acetona y se añaden 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante 1 hora y luego se añaden 0,5 ml. de bicarbonato sódico saturado. La solución se concentra después hasta 1 ml. aproximadamente y se deja en reposo hasta que no se forman más cristales, generalmente durante la noche. Los cristales se aíslan por filtración, se lavan con éter y se secan. Se obtienen cristales puros del acetónido por recristalización de acetona-hexano.

EJEMPLO 29

10 Preparación de 16 α ,17 α -isopropilidenodioxi-6 α -fluoro-4-pregneno-21 α -ol-3,11,20-triona.

Se disuelven 25 mg. de 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregneno-3,11,20-triona (patente americana 2.838.548) en 3 ml. de acetona y se añaden 0,03 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante 1 hora y se añaden 0,5 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico. La solución se concentra hasta 1 ml., aproximadamente y se deja en reposo hasta que forma cristales. Los cristales se aíslan por centrifugación, se lavan con éter y se secan. Se obtienen cristales puros del acetónido recristalizando de acetona-hexano.

EJEMPLO 30

20 Preparación de 16 α ,17 α -isopropilidenodioxi-6 α -21-difluoro-1,4-pregnadieno-11 β -ol-3,20-diona.

Se disuelven 50 mg. de 6 α ,21-difluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona (patente americana 2.838.547) en 6 ml. de acetona y se añaden 0,06 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante 1 hora aproximadamente y luego se añade 1 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico. La solución se concentra a 1 ml. aproximadamente y se deja en reposo durante la noche. Los cristales obtenidos se aíslan por filtración, se lavan y se secan. Los cristales del acetónido así obtenido se purifican más por recristalización de acetona-hexano.



254059

EJEMPLO 31

Preparación de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilideno-dioxi-progesterona.

5 A una solución de 0,42 gr. de 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenodioxi-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona cromatografiada en 100 cc. de metanol se añaden 5 cc. de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 3% y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el ácido agitando con un cambiador aniónico débilmente básico (forma OH) y la solución filtrada, neutra, se evapora a presión reducida. El residuo se cristaliza de acetona-hexano para dar 0,24 gr. de un sólido blanco $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,80 μ y 5,97 μ (región carbonilo).

10 El producto anterior se trata con anhídrido acético en solución piridínica de la manera usual para dar 21-acetoxi-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenodioxi-progesterona.

15

EJEMPLO 32

Preparación de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-progesterona.

20 Una solución de 0,38 gr. de 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenodioxi-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona en 10 cc. de ácido fórmico acuoso al 60% se calienta sobre baño de vapor durante 40 minutos. La solución se diluye hasta turbidez con agua y el sólido que precipita por reposo en la nevera durante la noche se recoge, se lava con agua hasta que queda libre de ácido y se seca al aire para dar 0,11 gr. de producto blanco amorfo; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,85 μ y 5,96 μ (región carbonilo).

25

EJEMPLO 33

Preparación de 16 α ,17 α -isopropilidenodioxi-6 α ,9 α -difluoro-4-pregnen-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato.

Se disuelven 50 mg. del acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxi hidroocortisona en 1 ml. de anhídrido acético y 2 ml. de piridina y se de-

254068



ja en reposo durante la noche. Luego se añaden 5 ml. de benceno y la mezcla se destila en vacío. Se añade una segunda porción de 5 ml. de benceno y se repite la destilación. El residuo se deja en vacío durante la noche y luego se cristaliza dos veces de acetona-hexano para dar cristales del 21-acetato del acetónido.

EJEMPLO 34

Preparación de 16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-6 α ,9 α -difluoro-4-pregnen-21-ol-3,11,20-triona-21-acetato.

Se oxidan 20 mg. del acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxi hidroocortisona-21-acetato con solución de ácido crómico disolviendo el esteroide en 0,5 ml. de ácido acético glacial y añadiendo 5 mg. de trióxido de cromo. La mezcla se deja en reposo durante la noche y se elimina por concentración a presión reducida la mayor parte del ácido acético. Se disuelve el esteroide en 30 ml. de éter y la solución así obtenida se lava sucesivamente con dos porciones de 1 ml. de cada uno de los reactivos ácido sulfúrico IN, solución saturada de bicarbonato sódico y agua. La solución etérea se seca luego con sulfato sódico anhidro y el éter se elimina en vacío. El residuo se cristaliza de acetona-hexano para dar el acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxi cortisona-21-acetato.

EJEMPLO 35

Preparación de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-1,4-pregnenadieno-3,20-diona.

El compuesto anterior se prepara por la acción de Neocardia corallina sobre 250 mg. de la 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxihidroocortisona aialda en el Ejemplo 34. El esteroide se añade a frascos que contienen un total de 2,5 l. del medio siguiente:

Cerelesa	1,0%
Extracto de levadura	0,1
Extracto de vaca	0,4
Peptona	0,4

254059



Cloruro sódico

0,25

(pH ajustado a 7,0 con hidróxido sódico),

habiendo sido inculado ya dicho medio con Nocardia coralina. La fermentación se continúa hasta que no hay presente más material de partida, lo cual exige en general de 8 a 15 horas.

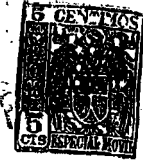
Los 2,5 litros de mosto se extraen con 4,5 litros de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo se separa. La capa acuosa se filtra después con ayuda de tierra de diatomeas. La torta de filtración se extrae luego con 1 litro de acetato de etilo y el filtrado se extrae dos veces con un total de 8 litros de acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan dos veces con porciones de 400 ml. de agua y se concentran hasta dar un residuo. El residuo se somete a cromatografía de reparto según se ha descrito en el Ejemplo 34, utilizando una columna de 100 gr. de tierra de diatomeas y un sistema disolvente compuesto de 1 volumen de agua, 5 volúmenes de dicloro y 2,5 volúmenes de ciclohexano. El máximo a unos 7 volúmenes de retención de columna se recoge y se concentra a sequedad en vacío. El residuo resultante se cristaliza dos veces de acetona para dar 6 α , 9 α -difluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 36

Preparación de 16 α , 17 α -isopropilidenedioxi-6 α , 9 α -difluoro-1,4-pregna-
dieno-11 β , 21-diol-3,20-diona.

Se disuelven 20 mg. de 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona cristalina (6 α , 9 α -difluoro-16 α -hidroxiprednisolona descrita en la patente americana 2.838.546 y preparada como se ha descrito en el Ejemplo II) en 2 ml. de acetona y se añaden 0,02 ml. de ácido perclórico al 70%. La solución se deja en reposo durante 1 hora y luego se neutraliza el ácido añadiendo 0,5 ml. de una solución saturada de bicarbonato sódico. Las sales inorgánicas insolubles se separan y se lavan con acetona. Las soluciones acetónicas se reúnen y se evaporan a sequedad. El residuo se lava con un poco de agua y luego con acetona-agua al 50% y se seca

254059



después de lo cual se cristaliza de acetona-ciclohexano. Los cristales así obtenidos son el acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxiprednisona.

EJEMPLO 37

Preparación de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-4,4-pregnedieno-3,20-diona.

Se hace burbujear nitrógeno por una solución de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-progesterona (0,2 gr.) en 20 cc. de butanol terciario. Se añaden 0,25 gr. de dióxido de selenio y la mezcla agitada se deja a reflujo bajo una corriente lenta de nitrógeno durante 65 horas. El precipitado negro que se forma durante este tiempo se separa por filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre 6 gr. de gel de sílice a partir de solución bencénica y el producto se eluye con éter. Se obtienen 0,117 gr. de un sólido blanco que da $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,83 μ y 6,00 μ (región carbonilo).

EJEMPLO 38

Preparación de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-progesterona.

Una solución de 0,48 gr. de 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-progesterona en 18 cc. de ácido fórmico al 60% se calienta sobre baño de vapor durante 45 minutos. Se añade agua sobre la mezcla hasta que se pone turbia y el sólido que precipita en frío se recoge por filtración, se lava con agua y se seca sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida para dar 0,2 gr. de un sólido blanco; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 24,0 μ (e, 15.000); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,85 μ y 5,97 μ (región carbonilo).

EJEMPLO 39

Preparación de 6 α ,9 α -difluoro-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-11-cetoprogestero-na.

Una solución de 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-21-[tetrahidropiran-2-iloxi]-progesterona (0,46 gr.) en 10 cc.



254059

de piridina se enfría en un baño de hielo y se añade una suspensión enfriada de 0,500 gr. de trióxido de cromo en 5 cc. de piridina enfriada. La suspensión se agita durante la noche. Después se vierte sobre agua de hielo y la mezcla resultante se extrae con varias porciones de cloroformo. Los extractos cloroformicos reunidos se evaporan a presión reducida, se añade tolueno al residuo y la mezcla se evapora de nuevo bajo presión reducida. Este procedimiento se repite 3 veces. El material residual se disuelve en 30 cc. de metanol acuoso al 80% y se añade 1 cc. de ácido sulfúrico acuoso al 8%. Después de 2 horas, la mezcla se agita con una resina de cambio aniónico débilmente básica, se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza de acetona-hexano para dar 0,045 gr. de producto.

EJEMPLO 40

2 α -Metoxalil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxi-4-pregneno-3,11-diona (2 α -metoxalil-17 α ,20:20,21-bismetileno-dioxieortisona).

Una solución de sodio (9,66 gr., 0,42 moles) en metanol anhidro (150 ml.) en un matraz de 2 litros se evapora a sequedad. Se destila azeotrópicamente una solución de oxalato de metilo (90,0 gr., 0,756 moles) en benceno (1,800 ml.) hasta un volumen final de 1,300 ml. Se disuelve parcialmente 17 α ,20,20,21-bismetilendioxi-4-pregneno-3,11-diona (151,2 gr., 0,378 moles) en la solución de oxalato de metilo-benceno y la suspensión resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente. La suspensión se añade luego sobre el residuo de metóxido sódico; se utiliza una cantidad adicional de 200 ml. de benceno anhidro para ayudar al traslado. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 21 horas y luego se escurre en éter de petróleo (aprox.61). Los sólidos se filtran, se secan prensando, se muelen en un mortero y se disuelven en unos 22 l. de agua. Se filtra una pequeña cantidad de material insoluble (A). Tan pronto como resulte práctico, el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico acuoso diluido. Los sólidos blancos resultantes se recogen por filtración, se lavan con agua, se prensan hasta que quedan secos y se disuelven en cloruro de metileno. La solución en cloruro de meti-



254059

lento se extrae con agua hasta que los extractos acuosos no son ya ácidos y luego se seca sobre $MgSO_4$. La solución se concentra hasta unos 400 ml. Se añade benceno y se continúa la evaporación (hirviendo), mientras se añade periódicamente benceno para mantener el volumen en 400 ml. Cuando el punto de ebullición alcanza $69^\circ C.$, se enfría la mezcla y los cristales amarillos precipitados se filtran para dar 96,3 gr. de producto. Una nueva concentración de las aguas madres (a 25 ml.) da 5,5 gr. más de producto. Se obtiene una tercera recogida (8,5 gr.) concentrando las segundas aguas madres casi hasta sequedad y añadiendo acetona.

5

El material insoluble en agua arriba mencionado (A) se lava varias veces con agua y luego se extrae con benceno. El disolvente benceno se evapora y el material residual se disuelve en dicloruro de metileno, la solución resultante se filtra y el disolvente se evapora. Los sólidos residuales se disuelven en acetona caliente (600 ml.); la solución acetónica se concentra (a ebullición) hasta unos 200 ml. y se añade éter de petróleo (p. de eb. $20-40^\circ C.$). La mezcla se enfría y el precipitado de cristales se recoge. Rendimiento: 16,5 gr. Se obtienen tres recogidas adicionales que representan 7,7 gr. tratando todavía las aguas madres.

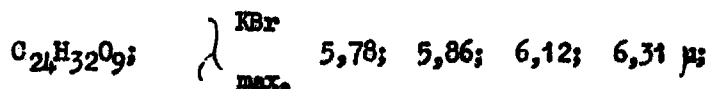
10

15

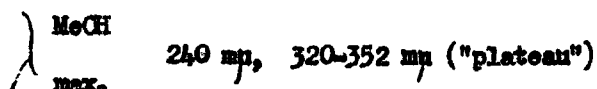
El rendimiento total de 2α -metoxalil- 17α , $20,20,21$ -bismetileno-dioxi- 4 -pregneno- $3,11$ -dicona es 134,5 gr.

20

Una muestra, después de recristalización de metanol-benceno, dió cristales amarillos cuyo análisis concordaba satisfactoriamente con un compuesto de fórmula empírica:



25



EJEMPLO 41

Preparación de 2α -fluoro- 17α , $20,20,21$ -bismetileno-dioxiortisona (2α -fluoro- 17α , $20,20,21$ -bismetileno-dioxi- 4 -pregneno- $3,11$ -dicona).

30

Sobre una suspensión de 0,977 gr. de 2 -metoxalil- 17α , $20,20,21$ -

254059 - 1



bismetilendioxycortisona en 35 ml. de metanol enfriado a -10° se añaden 5 ml. de una solución metanólica de metóxido sódico 1N. La solución homogénea agitada se trata con gas fluoruro de perclorilo durante varios minutos y luego se evapora a presión reducida. El residuo que contiene 2-fluoro-2-metoxalil-17 α

5 20:20,21-bismetilendioxycortisona se disuelve en metanol y se trata con 1,6 gr. de acetato potásico a la temperatura de reflujo durante 75 minutos. La mezcla se evapora después a presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla de cloroformo y agua. La fase orgánica se lava una vez con agua y se seca sobre sulfato magnésico y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza y se recri-

10 taliza de éter para dar 2 α -fluoro-17,20:20,21-bismetilendioxycortisona:

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} \quad 238 \text{ m}\mu (\leq 14.000); \quad \lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \quad 5,88 \mu$$

EJEMPLO 42

15 Preparación de 2 α -fluorocortisona (2 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-4-pregno-3,11,20-triona).

Una mezcla de 0,53 gr. de 2 α -fluoro-17,20:20,21-bismetilendioxycortisona y 20 ml. de ácido fórmico acuoso al 60% se calienta sobre baño de vapor durante 30 minutos y luego se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y la solución se lava con una pequeña

20 cantidad de agua. La solución en cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se cristaliza y se reocrystaliza de acetato de etilo para dar 2 α -fluorocortisona:

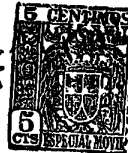
$$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} \quad 238 \text{ m}\mu (\leq 13.900); \quad \lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} \quad 5,86 \mu, \quad 5,92 \mu.$$

25 EJEMPLO 43

Preparación de 2-carboxitestosterona (2-carboxi-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona)

Sobre una solución de 5,79 gr. de testosterona en 15 ml. de dimetilformamida se añaden 40 ml. de una solución 2,8 M de carbonato de metilmagnesio en dimetilformamida. La mezcla agitada se mantiene a 120° durante 2 horas

30 bajo una capa de nitrógeno y luego se deja que adquiera la temperatura ambiente.



254059

La mezcla viscosa se añade a una mezcla de ácido sulfúrico y hielo y el precipitado resultante se filtra y se lava hasta que queda libre de ácido sulfúrico, con agua de hielo. El precipitado se seca sobre pentóxido de fósforo en vacío. Para purificar más, se disuelve el sólido en hidróxido sódico 0,1 N frío y la solución se extrae rápidamente con éter. La fase acuosa se solidifica con hielo-ácido sulfúrico y el precipitado resultante de 2-carboxitesterona se recoge, se lava con hielo-agua y se seca lo mismo que antes; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 242 m μ (≤ 15.300); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,82 μ , 6,01 μ , 6,20 μ .

5

10

EJEMPLO 44

Preparación de 2 α -fluorotesterona a partir de 2-carboxitesterona.

Sobre una solución de 1,0 gr. de 2-carboxitesterona en 20 ml. de metanol, enfriada a -10°, se añaden 6 ml. de una solución metanólica de metóxido sódico 1 N. La solución resultante se trata con fluoruro de perclorilo gaseoso durante 5 minutos y luego se evapora a presión reducida. El residuo se mezcla con ácido clorhídrico frío 6 N y el precipitado resultante de 2-carboxi-2-fluorotesterona se lava con agua y se seca en vacío. Este precipitado se suspende después en ácido clorhídrico 3 N y se calienta con agitación a 70° durante 20 minutos para efectuar la descarboxilación. La suspensión enfriada se extrae con cloroformo y el extracto se lava hasta que queda libre de ácido con solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase cloroformica se seca sobre sulfato magnésico y se libera de disolvente a presión reducida. El residuo se cristaliza y recristaliza de cloruro de metileno-éter para dar 2 α -fluorotesterona (2 α -fluoro-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona) con $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 240 m μ (≤ 15.112); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,90 μ .

15

20

25

EJEMPLO 45

Preparación de 2 α -fluorotesterona a partir de 2-hidroximetilnotesterona (2-hidroximetileno-17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona)

Sobre una solución de 1,05 gr. de 2-hidroximetilnotesterona

30

234059



en 20 ml. de metanol, enfriada a -10° , se añaden 3 ml. de solución metanólica de metóxido sódico 1 N. La mezcla agitada, enfriada, se trata con fluoruro de perclorilo gaseoso durante unos pocos minutos y luego se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de cloroformo y agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y luego se evapora a presión reducida. El residuo que contiene 2-fluoro-2-formiltestosterona se disuelve en 30 ml. de metanol y se añade 1 gr. de acetato potásico anhidro. La mezcla se deja a reflujo durante 1 hora y se evapora luego a presión reducida. El residuo se distribuye nuevamente entre agua y cloroformo y la fase cloroformica se lava una vez con agua y se seca sobre sulfato magnésico liberándose de disolvente en vacío. El residuo se cristaliza de cloruro de metileno-éter para dar 2 α -fluoro-testosterona.

EJEMPLO 46

Preparación de 20-etilenodioxo-2-fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxiprogesterona.

15 Sobre una solución enfriada (-10°) de 0,535 gr. (1,08 milimoles) de 20-etilenodioxo-2-metoxalil-11 β ,17 α ,21-trihidroxiprogesterona (Patente australiana 23.672) en 25 cc. de metanol absoluto se añade 1,08 cc. de solución metanólica de metóxido sódico 1 N. Sobre la solución agitada se burbujea una corriente enérgica de fluoruro de perclorilo durante unos pocos minutos. La mezcla se deja que adquiera después la temperatura ambiente y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de 20 cc. de cloroformo y 6 cc. de agua. Las capas se separan y la capa acuosa se lava nuevamente con cloroformo. Las capas cloroformicas combinadas se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo se redisuelve en 10 cc. de metanol que contiene 0,19 gr. de acetato potásico. La solución se deja a reflujo durante 1 hora y después se evapora a presión reducida. El residuo se mezcla con 30 cc. de cloroformo y 10 cc. de agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae nuevamente con un poco de cloroformo y las capas cloroformicas combinadas se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y

254059



se evaporan a presión reducida. El residuo se cristaliza de éter para dar 0,2 gr. de producto con p. de f. 224-226° C. La recristalización de acetato de etile da un producto con p. de f. 224-226° C.; $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 242 m μ (≤ 14.000).

EJEMPLO 47

5 Preparación de 2-fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxiestero-3,20-diona (2-fluorohidrocortisona).

Sobre una solución de 0,622 gr. (1,46 milimoles) de 20-etilendioxido-2-fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxiestero-3,20-diona en 50 cc. de metanol se añaden 2 cc. de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 8%. La mezcla se
 10 deja a reflujo durante 1 hora. Se destila después el disolvente a presión reducida mientras se añade agua ocasionalmente de manera que el volumen se mantenga aproximadamente, a 40-50 cc. La mezcla enfriada se extrae a fondo con cloroformo y los extractos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se liberan de cloroformo a presión reducida. El
 15 residuo se cristaliza de cloruro de metileno-éter para dar 0,407 gr. de sólido cristalino con p. de f. 216-220° C. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 241 m μ (≤ 14.800).

EJEMPLO 48

Preparación de 2-fluoroprogesterona.

Sobre 10,0 gr. de 3 β -hidroxi-5-pregnen-20-ona se añaden 250
 20 cc. de etilenglicol y se eliminan por destilación 25 cc. de etilenglicol a 15-20 mm. Sobre la mezcla de reacción se añaden 0,450 gr. de ácido p-toluenosulfónico y 25 cc. de etilenglicol, y se destila lentamente producto a 15 mm. durante una hora. La mezcla se enfría en un baño de hielo, y el sólido se recoge por filtración, se lava bien con agua y se seca para dar 10,88 gr.
 25 El producto, 20-etilendioxido-3 β -hidroxi-5-pregnen-20-ona, se recristaliza de etanol.

Se recogen unos 40 cc. de destilado a partir de una mezcla de
 3,24 gr. de 20-etilendioxido-3 β -hidroxi-5-pregnen-20-ona preparado anteriormente, 180 cc. de tolueno y 27,6 cc. de cloroheptano. Sobre la mezcla de
 30 reacción se añaden 14,55 cc. de solución de isopropóxido de aluminio (con-

254059



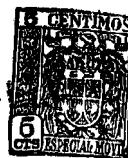
centración 0,25 gr./cc. en tolueno) y la mezcla se agita a reflujo durante 80 minutos recogiendo intermitentemente destilado. El disolvente se separa a presión reducida, y el residuo se tritura con éter para dar 1,63 gr. El producto se recristaliza de éter. P. de f. 187-189° C.

5 Una solución de 0,114 gr. de sodio en 3,7 cc. de metanol y 45 cc. de benceno se destila hasta que la temperatura de destilación alcanza 80° C. Sobre la solución enfriada se añade luego 1,5 cc. de oxalato de etilo y 1,63 gr. de 20-etilenodioxiprogesterona preparada anteriormente en 20 cc. de benceno, y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 21 horas. Se añaden unos 200 cc. de éter sobre la solución roja, y la mezcla se extrae con varias porciones de 30 cc. de solución acuosa de hidróxido potásico al 1 % enfriada con hielo. Los extractos se lavan con éter y se vierten después sobre una cantidad suficiente de solución de fosfato monosódico al 30 % para mantener la mezcla a pH 5-6. Esta mezcla se extrae a su vez rápidamente con varias porciones de cloroformo, y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se tratan con carbón activado, se filtran y se evaporan a presión reducida para dejar 1,92 gr. de sólido amorfo amarillo que da una reacción fuertemente positiva con cloruro férrico.

15 Sobre una solución enfriada (-20°) de 1,92 gr. de 2-etoxalil-20-etilenodioxiprogesterona preparada como se ha dicho anteriormente, en 50 cc. de metanol, se añaden 8,4 cc. de solución metanólica de metóxido sódico 1 N. La mezcla agitada, enfriada, se satura con fluoruro de perclorilo gaseoso durante 3 minutos y luego se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de 30 cc. de cloroformo y 30 cc. de agua. La fase acuosa se lava con dos porciones de 10 cc. de cloroformo y, las soluciones clorofórmicas combinadas se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo se tritura con metanol para dar cristales blancos de 20-etilenodioxo-2-fluoroprogesterona; p. de f. 168-176°;

25 } $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 5,91 \mu$ (región carbonilo).

30 Una mezcla de 1,3 gr. de 20-etilenodioxo-2-fluoroprogesterona preparada anteriormente, 2,0 cc. de ácido sulfúrico al 8 % y 50 cc. de metanol se calienta a reflujo durante 80 minutos. La mezcla se enfría a la temperatura



4059

ambiente y se neutraliza con una resina de cambio aniónico débilmente básica (forma OH). La resina se separa por filtración y se lava bien con metanol. Los lavados metanólicos y el filtrado se evaporan a presión reducida para dejar 1,3 gr. de residuo que se tritura con metanol dando 0,67 gr. de cristales blancos. La 2-fluoroprogesterona se recristaliza de cloruro de metileno-éster; p. de f. 194-196°; $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 5,91 \mu$ (región carbonilo).

EJEMPLO 49

Preparación de 2-fluorotestosterona

Se disuelve sodio (0,092 gr.) en una mezcla de 30 cc. de benceno y 2 cc. de metanol, se destila el disolvente de la mezcla agitada hasta que la temperatura de destilación alcanza 80° C. Sobre la suspensión se añaden luego 0,576 gr. de testosterona seca y 1 gr. de oxalato de metilo seco. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se mezcla con hidróxido potásico al 1% frío. (10 cc.). La fase orgánica se separa y se lava con otras dos porciones de 10 cc. de solución de hidróxido potásico. Los extractos alcalinos reunidos se añaden sobre una mezcla fría con hielo de 30 cc. de ácido sulfúrico 0,1 N y cloroformo. La capa ácida se separa y se extrae varias veces con cloroformo.

Los extractos clorofórmicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se liberan de disolvente a presión reducida. Se obtienen así 0,4 gr. de un sólido amorfo amarillo. Sobre una solución enfriada (-10°C.) de 2-metoxalil-17 β -hidroxil-4-andresteno-3-ona (1,8 gr.) preparada como se ha descrito arriba, en 50 cc. de metanol, se añaden 5,8 cc. de metóxido de sodio metanólico 1 N. La solución agitada se satura con fluoruro de perclorilo gaseoso y se evapora después a presión reducida. El residuo se reparte entre cloroformo y agua y la fase acuosa se extrae varias veces con pequeñas porciones de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida. El residuo se redisuelve en 40 cc. de metanol y sobre la solución se añade 1 gr. de acetato potásico. La mezcla se deja a reflujo durante 1-1/4 horas y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se reparte entre agua y cloroformo y la fase acuosa se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua, se

254



secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida. El residuo se cristaliza de cloruro de metileno-éter para dar 0,724 gr. de un sólido blanco con punto de fusión 149-151° C.

EJEMPLO 50

5 Preparación de 9 α -fluore-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenodiox-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona.

Una solución de 0,5 gr. de 11 β ,21-dihidroxi-9 α -fluore-16 α ,17 α -isopropilidenodioxiprogesterona en 20 cc. de dihidropirano se enfría a 0° C. Se añaden con agitación, gota a gota, 1 cc. de ácido clorhídrico concentrado a una velocidad suficientemente lenta para mantener la temperatura interna entre 10-20°. La mezcla se agita luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade hexano (100 cc.) y la mezcla se enfría durante la noche en la nevera. El sólido que precipita durante este tiempo se separa por filtración y se lava a fondo con hexano y se seca al aire. La sustancia se recristaliza de acetato de etilo para dar 0,4 gr. con p. de f. 200-205°; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,80 μ y 5,96 μ (región carbonilo).

10
15

EJEMPLO 51

Preparación de 2-etoxalil-9 α -fluore-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenodiox-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona.

Una solución de 0,389 gr. de sodio en 8 cc. de metanol y 126 cc. de benceno se destila hasta que la temperatura de destilación alcanza 80°C. Sobre la solución enfriada se añaden entonces 3 cc. de oxalato de etilo y 2,7 gr. de 9 α -fluore-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenodiox-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden unos 250 cc. de éter y la mezcla de color rojo oscuro se extrae 10 veces con porciones de 25 cc. de solución acuosa de hidróxido potásico al 1% enfriada con hielo. Los extractos se lavan con éter y se vierten luego sobre suficiente solución de fosfato monosódico al 30% para mantener la mezcla a pH 5-6. Esta mezcla a su vez se extrae rápidamente con varias porciones de cloroformo y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo amarillo (2,5 gr.) se cromatografía sobre 50 gr. de gel de sílice a partir de benceno. La elución con benceno que contiene cantidades crecientes - - - - -

20
25
30



254059

de éter anhidro precipita 2-etoxalil-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilideno-dioxi-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona, sólido amarillo que da una reacción fuertemente positiva de cloruro férrico.

EJEMPLO 52

5 Preparación de 2,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidenedioxi-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona.

Sobre una solución fría (-10° C.) de 0,62 gr. de 2-etoxalil-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilideno-dioxi-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona en 30 cc. de metanol se añaden 2 cc. de una solución metanólica de metóxido sódico 1 N. Se hace pasar fluoruro de perclorilo gaseoso sobre la solución hasta que esta última está neutra. La mezcla se evapora luego a presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla de agua y cloroformo. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con varias porciones de cloroformo. Los extractos cloroformícos reunidos se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida. El residuo se redissuelve en 30 cc. de metanol y sobre la solución se añade 1 gr. de acetato potásico. La mezcla se deja a reflujo durante 1 hora y después se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre agua y cloroformo y la fase acuosa se extrae con varias porciones de cloroformo. Los extractos cloroformícos reunidos se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se liberan de disolvente a presión reducida. El residuo (0,5 gr.) se disuelve en benceno (5 cc.) y la solución coloreada se añade a una columna (13 x 1,5 cm.) de 15 gr. de gel de sílice que ha sido humedecida con benceno. La elución de la columna con 100 cc. de benceno y 100 cc. de benceno-éter al 15% da fracciones que se tiran. Una nueva elución con 100 cc. de éter da, después de evaporar a presión reducida, 0,25 gr. de material cristalino que se reocrystaliza de éter para dar 0,14 gr. de producto como sólido cristalino blanco; p.de f. 210-212° C. $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{max} \end{array} \right\} 5,81 \mu$ y 5,92 μ (región carbonilo).



254059

EJEMPLO 53

Preparación de 2,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilideno-
nodioksi-progesterona.

Una solución de 0,3 gr. de 2,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,
5 17 α -isopropilideno-dioksi-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona en 90 cc.
de metanol y 15 cc. de agua que contienen 1,5 cc. de ácido sulfúrico acuoso al
8% se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se neutrali-
za después mezclándola con resina de cambio aniónico débilmente básica (forma
OH). La resina se separa por filtración y se lava con metanol. El filtra-
10 do y los líquidos de lavado se reúnen y se evaporan a presión reducida. Re-
sultan así 0,19 gr. de un sólido blanco que da λ $\left. \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix} \right\} 5,79 \mu \text{ y } 5,92 \mu$ (región
carbonilo).

EJEMPLO 54

Preparación de 2,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-progesterona.

Una solución de 1 gr. de 2,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,
15 17 α -isopropilideno-dioksi-21-(tetrahidropiran-2-iloxi)-progesterona en 30 cc.
de ácido fórmico al 60% se calienta sobre baño de vapor durante 30 minutos y
luego se diluye hasta turbidez con agua. El sólido que cristaliza al enfriar
se recoge, se seca al aire y pesa 0,46 gr.; λ $\left. \begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix} \right\} 5,81 \mu \text{ y } 5,92 \mu$ (región
20 carbonilo).

EJEMPLO 55

Preparación de 3-etilenodioksi-16-fluoro-5-androsteno-3,17-diona.

Se disuelve sodio (0,075 gr.) en una mezcla de 30 cc. de ben-
ceno y 2 cc. de metanol. Se destila después disolvente de la mezcla agitada
25 hasta que la temperatura de destilación alcanza 80° C. Sobre la suspensión
agitada resultante se añade luego 1 gr. de 3-etilenodioksi-5-androsteno-3,17-
diona secada [J. Am. Chem. Soc. 76, 392 (1954)] y 1 cc. de oxalato de etilo.
La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se ex-
trae con varias porciones de hidróxido potásico acuoso al 1%. Los extra-
30 tos se añaden sobre una solución acuosa de fosfato monosódico al 30% que, a

254059



5 su vez, se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos cloroformicos reunidos se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se liberan de disolvente a presión reducida. El residuo se cristaliza de éter para dar 0,795 gr. de un sólido cristalino blanco y puede recristalizarse para dar un material con punto de fusión 161-163° C.; $[\alpha]_D^{25} - 103^\circ$ (c, 0,793 CHCl₃). Sobre una solución de 1,67 gr. de 16-etoxalil-3-etilenodioxil-5-androsteno-3,17-diona, preparada como arriba, en 40 cc. de metanol que se ha enfriado a -10° se añaden 6 cc. de solución metanólica de metóxido sódico 1 N. La solución agitada se satura con fluoruro de perclorilo gaseoso a 10 -10° C. y la mezcla se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre agua y cloroformo y la fase acuosa se extrae varias veces con pequeñas porciones de cloroformo. Los extractos cloroformicos reunidos se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida. El residuo se redissuelve en 40 cc. de metanol y se añaden 3 gr. de acetato potásico sobre la solución que se mantiene después a reflujo durante 15 1,5 horas. La mezcla se evapora a presión reducida y el residuo se reparte entre agua y cloroformo. La fase acuosa se extrae con cloroformo y los extractos cloroformicos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida. El residuo se cristaliza de éter para dar 0,323 gr. de un sólido cristalino blanco con punto de fusión 226-232° C.

EJEMPLO 56

Preparación de 3-etilenodioxil-16-fluoro-17 β -hidroxi-5-androsteno-3-ona.

25 Sobre una suspensión de 3-etilenodioxil-16-fluoro-5-androsteno-3,17-diona (0,348 gr.) en 10 cc. de metanol y 0,5 cc. de agua se añaden 0,175 gr. de borohidruro de sodio y la mezcla agitada se mantiene a reflujo durante 3 horas. Se vierte después sobre 25 cc. de agua y se extrae con varias porciones de cloroformo. Los extractos cloroformicos reunidos se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se liberando disolvente a presión reducida. El residuo se cristaliza de metanol para dar 0,307 gr. con 30 punto de fusión 189-195° C.



254059

EJEMPLO 57

Preparación de 16-fluorotestosterona

Una solución de 0,3 gr. de 3-etilenodioxo-16-fluoro-17 β -hidroxi-5-androsteno-3-ona en 20 cc. de metanol que contiene 1 cc. de ácido sulfúrico acuoso al 8% se calienta a reflujo durante 1 hora y luego se diluye con 30 cc. de metanol. La solución se agita con una resina de cambio aniónico débilmente básica (forma OH) hasta neutralidad. La resina se separa por filtración y se lava a fondo con metanol. El filtrado y los líquidos de lavado se reúnen y se liberan de disolventes a presión reducida. El residuo se cristaliza de éter para dar 0,17 gr. de una sustancia cristalina blanca con punto de fusión 154-155° C. $[\alpha]_D^{25} + 117^\circ$ (c, 1,501 en CHCl₃); $\lambda_{max}^{MeOH} 240 \mu$ (e, 15.800).

EJEMPLO 58

Preparación de 21-fluoro-3 β -hidroxi-5-pregнено-20-ona.

Sobre una solución enfriada (-20°) de 1,8 gr. (4,1 milimoles) de 21-etoxalil-3 β -hidroxi-5-pregнено-20-ona, sal sódica, [Chem. Ber. 88, 878 (1955)] se añaden 4,1 cc. de una solución de metóxido de sodio 1 N. Sobre la solución agitada se hace pasar una corriente enérgica de fluoruro de perclorilo gaseoso durante unos pocos minutos. Se deja que la mezcla adquiera la temperatura ambiente y se evapora hasta un volumen de unos 30 cc. a presión reducida. Sobre la solución se añaden 2 gr. de acetato potásico y la mezcla se deja a reflujo durante 1-1/4 horas y luego se evapora a presión reducida. El residuo se mezcla con cloroformo y agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con algo más de cloroformo y los extractos cloroformícos reunidos se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a presión reducida. El residuo se cristaliza de éter para dar 0,92 gr. de producto, que puede recristalizarse de cloruro de metileno-éter para dar un producto que funde a 184-185° C.; $[\alpha]_D^{26} + 36,9^\circ$ (c, 1,03 en cloroformo).

EJEMPLO 59

Preparación de 21-fluoreprogesterona



254059

Sobre una solución azeotrópicamente secada de 0,415 gr. de 21-fluoro-3 β -hidroxi-5-pregнено-20-ona en 25 cc. de tolueno y 3,8 cc. de ciclohexanona se añaden 2 cc. de isopropóxido de aluminio (1 cc. de la solución toluénica representa 0,252 gr. de isopropóxido). La mezcla se calienta a reflujo durante 1-1/4 horas y luego se destila con vapor. La mezcla acuosa se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo se mezcla con 35 cc. de solución acuosa de ácido clorhídrico al 5% y con 50 cc. de éter. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae a fondo con éter. Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua y luego se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se liberan de disolvente a presión reducida. El residuo se cristaliza y se recristaliza de éter; 0,23 gr., p. de f. 143-145°; $[\alpha]_D^{26} + 206^\circ$ (c, 1,005 en cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 240 \text{ m}\mu$ ($\Sigma 17.050$).

EJEMPLO 60

Preparación de 2,21-difluoroprogesterona.

Se disuelve sodio (0,505 gr.) en una mezcla de 80 cc. de benceno y 5 cc. de metanol. Se destila después disolvente de la solución hasta que la temperatura de destilación alcanza 80° C. Sobre la suspensión fría se agregan 5 gr. de oxalato de etilo y la mezcla se agita hasta que el metóxido de sodio se disuelve. Se añaden después 3,14 gr. de progesterona secada y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se forma un precipitado amarillo intenso durante este tiempo y se añaden 100 cc. de éter seco para completar la precipitación. El sólido se recoge por filtración, se lava con éter y se seca a presión reducida. Se obtienen así 5,87 gr. de la sal disódica de 2,21-dietoxalilprogesterona. Este material se redissuelve en 60 cc. de metanol, se mezcla con 20 cc. de solución metanólica de metóxido sódico 1 N y la mezcla agitada se enfría a -20° C. Se pasa fluoruro de perclorilo por la mezcla agitada a esta temperatura hasta que ha desaparecido el color amarillo. La mezcla se evapora parcialmente a presión reducida y luego se añaden 3 gr. de acetato potásico. La mezcla de reacción se deja a reflujo durante 1,5 horas y luego se evapora a presión reducida. El residuo se dis-

254059



tribuye entre agua-cloroformo y la fase acuosa se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con un poco de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se liberan de disolvente a presión reducida. La goma residual se cristaliza de éter para dar 1,6 gr. de un producto cristalino; p. de f. 179-180° C.; $[\alpha]_D^{25} + 218^\circ$ (c, 0,837 en CHCl_3); $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} 24,2\text{m}\mu$ (c, 15.100); $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}} 5,80 \mu$ y $5,92 \mu$ (región carbonilo).

EJEMPLO 61

Preparación de 21,21-difluoro-3-hidroxi-5-pregнено-20-ona,

La sal sódica de 21-etoxalil-3-hidroxi-5-pregнено-20-ona [Chem. Ber., 88, 878 (1955)] (0,9 gr.) se suspende en 30 cc. de metanol y se añaden 4,1 de metóxido sódico metanólico 1 N. La mezcla agitada se enfría a -10° C. y se hace pasar fluoruro de perclorilo gaseoso durante unos pocos minutos. La mezcla se evapora después parcialmente a presión reducida para eliminar el exceso de fluoruro de perclorilo. Se añade otra porción de 4,1 cc. de la solución de metóxido sódico y la mezcla se enfría nuevamente a -10° C. y luego se satura con fluoruro de perclorilo. Este tratamiento con metóxido y fluoruro de perclorilo se repite otra vez y la mezcla de reacción se evapora luego parcialmente, se mezcla con 1 gr. de acetato potásico y se mantiene en el punto de ebullición durante 1 hora. La suspensión se evapora a presión reducida y el residuo se distribuye entre agua y cloroformo. La fase acuosa se extrae con varias porciones de cloroformo y los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se liberan de disolvente a presión reducida. El residuo se cristaliza de éter para dar 0,467 gr. de un sólido blanco cristalino que puede recristalizarse de éter, p. de f. 150-154° C.

EJEMPLO 62

Preparación de 21,21-difluoroprogesterona.

Sobre una solución de 0,415 gr. de 21,21-difluoro-3 β -hidroxi-5-pregнено-20-ona en 25 cc. de tolueno se añaden 3,8 cc. de ciclohexanona. Se destila disolvente de la mezcla hasta que se han recogido 5 cc. Se añaden des-

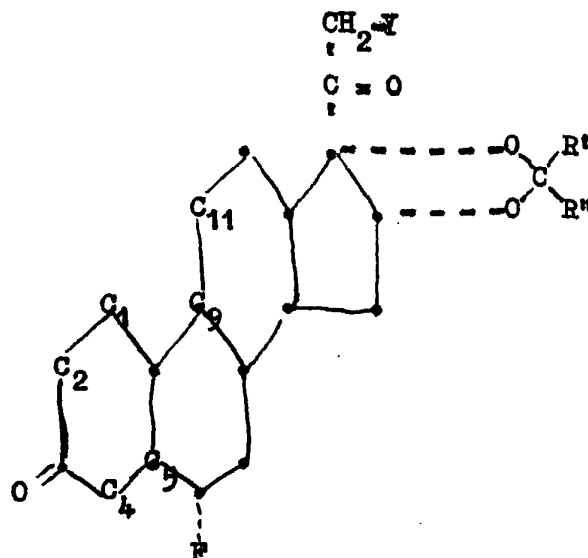
pués 0,5 gr. de isopropóxido de aluminio en 2 cc. de tolueno y la mezcla se deja a reflujo durante 1-1/4 horas, Se recogen unos 6 cc de destilado durante este periodo. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo se mezcla con 25 cc. de ácido clorhídrico 1 N. Esta mezcla se extrae con varias porciones de éter y los extractos etéreos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida. El residuo se cristaliza de pentano para dar 0,273 gr. de un sólido cristalino blanco; p. de f. 137 - 140° C.; $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 5,77 μ y 6,03 μ (región carbonilo).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 8 de Diciembre de 1958, bajo el número 778.595; el 8 de Julio de 1959, número 825.639 y el 25 de agosto de 1959, número 835.856, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

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

1.- Un procedimiento para preparar un derivado estereide de la serie pregnano de la siguiente fórmula general



254059



donde $-C_1 - C_2 -$ y $-C_4 - C_5 -$ es $-CH_2 - CH_2 -$ o $-CH=CH-$; $-C_9 - C_{11}$ es $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -C-C- \\ | \quad | \\ F \quad F \end{array}$, $\begin{array}{c} O \\ | \\ -C-C- \\ | \quad | \\ F \quad F \end{array}$,

$\begin{array}{c} OH \\ | \\ -C = CH-, \\ | \\ -CH-CH-, \\ | \quad | \\ -CH-CH_2- \end{array}$; R' y R'' son iguales o diferentes y son áto-

mos de hidrógeno, radicales alquilo, radicales alcarilo, radicales arilo, ra-
 5 radicales cicloalquilo o radicales heterocíclicos o tomados conjuntamente son
 radicales cicloalquilo o heterocíclicos; e Y es hidrógeno, fluor, OH, u OR,
 en donde R es un radical alcancilo inferior, un radical tetrahidropiran-2-il-
 oxi o un radical tetrahidrofuran-2-il-oxi, caracterizado por

tratar un esteroide de fórmula I donde falta uno o más de los sustituyentes,
 y/o estructuras, especificadas arriba de acuerdo con una o más de las reaccio-
 10 nes siguientes realizadas en cualquier orden deseado: (1) formar la insatura-
 ción Δ^1 y/o Δ^4 ; (2) tratar el 9,11-óxido con ácido fluorhídrico para for-
 mar el 9 α -fluoro-11 β -hidroxiesteroide y, si se desea, oxidar el 11-hidroxi
 grupo a un 11-oxo grupo en cualquier momento en la secuencia de reacción; (3)
 hacer reaccionar el 16 α , 17 α -dihidroxiesteroide con un compuesto carbonilo

15 $\begin{array}{l} R' \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R'' \end{array}$ donde R' y R'' tienen la significación anterior; (4) introducir el

6 α -fluoro átomo; (5) donde los 6 α -monofluoro compuestos se preparan forman-
 do el 11 β -hidroxi-grupo microbiológicamente y en que los grupos sensibles
 pueden estar protegidos.

20 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, ca-
 racterizado por el hecho de que la insaturación Δ^1 y/o Δ^4 se introduce uti-
 lizando un agente deshidrogenante tal como dióxido de selenio.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, ca-
 racterizado por el hecho de que la insaturación en el anillo A se introduce
 utilizando un organismo tal como el tipo Nocardia.

25 4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivin-
 dicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el tratamiento con
 ácido fluorhídrico se realiza en un disolvente inerte adecuado.

254059



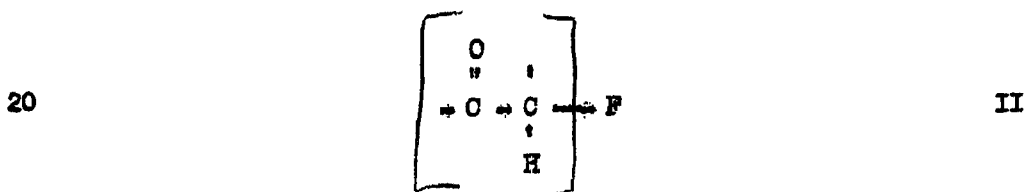
5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por el hecho de que el tratamiento del 16 α , 17 α -dihidroxi esteroide con un compuesto carbonilo se hace en presencia de un reactivo ácido.

5 6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por el hecho de que el compuesto carbonilo que reacciona con el 16 α , 17 α -dihidroxi esteroide está en forma de su acetalderivado o cetal derivado.

10 7.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el 16 α , 17 α -dihidroxi esteroide se prepara poniendo en contacto el correspondiente 17 α -monohidroxi esteroide con un organismo tal como Streptomyces roseochromogenus, Streptomyces viridis, Streptomyces olivaceus, Streptomyces argenteolus.

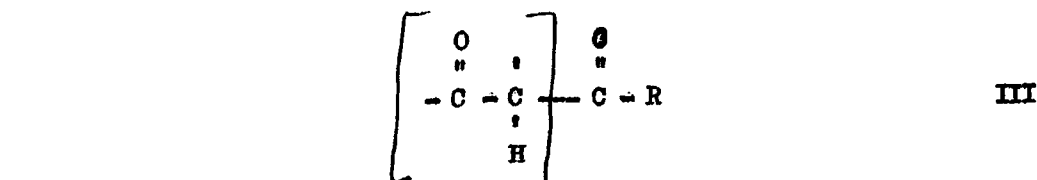
15 8.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por el hecho de que la fase (1), (2), (3) o (4) es la última fase en la secuencia de reacción.

9.- Un procedimiento para preparar un esteroide fluorado que tiene la configuración general siguiente en su estructura:



donde F es un átomo de fluor unido a un átomo de carbono de la molécula esteroide en posición alfa con una función carbonilo en posición 3, 17 y 20 caracterizado por

hacer reaccionar la sal formada a partir de un esteroide que tiene la siguiente configuración general en su estructura



donde R es un hidrógeno, un radical carbaloxi, carboxi o un radical OH unido

254059



a un carbono de la molécula esteroide en posición alfa con una función carbonilo, con fluoruro de perclorilo y luego hidrolizar el producto formado en presencia de un reactivo alcalino, y en el que cualquier grupo sobre el esteroide reaccionante que sea sensible a los reactivos empleados bajo las condiciones de reacción está convenientemente protegido.

10.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que se introducen simultánea o sucesivamente dos o más átomos de fluor.

11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, o la 10, caracterizado por el hecho de que se introducen simultáneamente dos átomos de fluor en la posición 21 o en las posiciones 2,21.

12.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, caracterizado por el hecho de que la reacción con fluoruro de perclorilo se realiza a una temperatura comprendida entre unos -60°C y 25°C ., preferiblemente a temperatura desde unos -20°C a 0°C .

13.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-12, caracterizado por el hecho de que por lo menos un átomo de fluor se introduce en las posiciones 2, 4, 16 y/o 21 del esteroide.

14.- Un procedimiento para preparar un derivado esteroide de la serie del pregnano.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas, escritas por una sola de sus caras.

Madrid,

1 FEB. 1960

P. A.
[Handwritten signature]