

CASE 835X

283961

PATENTE
DE
INVENCIÓN

por ~~CONTRIBUCIONES PARA LA PREPARACION DE D-NOR-ESTEROIDES~~,
a favor de la firma ~~CONTRIBUCIONES S.A.~~, domiciliada en
~~Caracas, Venezuela~~.

* * *

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

5. Este invento se refiere a un método para la preparación de derivados de ciclobutano trans-fundidos, por medio de la contracción cíclica de los correspondientes derivados de ciclopentano trans-fundidos, y a la nueva clase, así asequible, de derivados de ciclobutano trans-fundidos de por sí.

En particular, el invento se refiere a la nueva clase de D-nor-esteroides asequibles por un procedimiento que consiste en fotolizar un esteroide substituido en el

anillo D, de preferencia en una de las posiciones 15 y 17, por un grupo ceto y, en posición alfa respecto a dicho grupo ceto, por un grupo diazo, disuelto en un disolvente orgánico inerte que contenga un compuesto que pueda añadirse al enlace doble C-C de los octenos, en aislar los D-nor-esteroides así formados y, si se desea, en transformarlos, por reacciones conocidas en la química de los esteroides, en análogos D-nor de los esteroides conocidos.

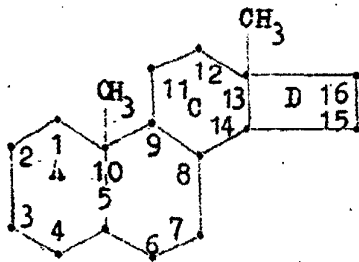
Se ha comprobado, sin embargo, que la preparación de derivados de ciclobutano trans-fundidos a partir de los correspondientes derivados de ciclopentano trans-fundidos, no se limita a los compuestos con estructura esteroide, sino que más bien es de aplicabilidad general; el invento comprende por lo tanto la aplicación del proceso de fotólisis antes definido a la transformación de alfa-diazo-ciclopentanonas trans-fundidas, en términos muy generales, en los correspondientes ácidos ciclobutan-carboxílicos trans-fundidos y a sus derivados funcionales.

A continuación se expone principalmente en detalle la parte del invento que se refiere al uso de los compuestos de partida con estructura esteroide.

Para empezar, se explican en breves palabras la estructura de los esteroides D-nor obtenibles según este invento y la nomenclatura que aquí se aplica. Los D-nor-

-esteroides mencionados tienen un sistema cíclico de esqueleto de carbono en la forma siguiente:

5.



10.

Los anillos se identifican, como es corriente para los esteroides, por medio de las letras A, B, C y D. Asimismo están numerados de manera convencional los átomos de carbono de los anillos A, B y C. - En el anillo D,

15.

se ha eliminado la posición 17, de modo que los átomos de carbono 16 y 13 están unidos directamente; sin embargo, los sustituyentes angulares que pueden estar ligados a los átomos de carbono 13 y 10 (en la fórmula anterior, por motivos de simplicidad, se han representado grupos metilo, aunque no son obligatorios para los productos de este

20.

invento) conservan la numeración 18 y 19, respectivamente, como es costumbre para los esteroides, de modo que la posición 17 no existe en absoluto. - Exactamente igual que en los esteroides convencionales con anillo D de cinco miembros, el anillo ciclobutánico de los D-nor-esteroides

- según este invento está trans-fundido en anillo C. Esta configuración, es decir, la transformación de los derivados ciclopentánicos trans-fundidos a un anillo de seis miembros en derivados ciclobutánicos trans-fundidos correspondientes debe calificarse de sorprendente, pues, en vista de las tensiones creadas por la contracción de esos anillos de cinco miembros trans-fundidos, había parecido improbable hasta ahora que los derivados ciclobutánicos trans-fundidos a un anillo de seis miembros resultaran compuestos comparativamente estables.
- 5.
- 10.

- En las fórmulas que aparecen más adelante, los enlaces en trazos indican, como de costumbre, que los substituyentes en cuestión están ligados en configuración alfa; los enlaces continuos, si es posible más de una configuración, indican la configuración beta; y los enlaces ondulados comprenden tanto los isómeros alfa como los beta. De igual modo, la omisión del símbolo de la configuración (alfa o beta) en los nombres de las sustancias significa que están comprendidas ambas configuraciones.
- 15.
- 20.
- Correspondientemente, las expresiones tales como "compuestos de la serie androstánica" comprenden tanto los derivados 5alfa-androstánicos como 5beta-androstánicos.

- Siempre que aquí se haga referencia a pregnanos, androstanos y entranos (o análogos nor correspondientes) en general, o a compuestos (derivados) de la serie pregná-
- 25.

283961

5. nica, androsténica o estrénica (o compuestos nor correspondientes) en general, en contraste con la mención de compuestos específicos, debe entenderse que tales expresiones comprenden los compuestos insaturados tales como los diversos pregnanos, androstenos, estrenos, -dianos, -trienos, etc., y los correspondientes compuestos nor insaturados, respectivamente.

10. Dado que los compuestos de partida requeridos para el procedimiento del invento que antes se ha definido, los alfa-diazo-ceto-esteroides (con las mencionadas funciones en el anillo D), son también compuestos nuevos, se describe primeramente un posible procedimiento de preparación de dichos compuestos de partida tomando como ejemplo los compuestos de partida preferidos, los 16-diazo-15. -17-ceto-esteroides. Se entiende que de manera análoga cabe obtener otros alfa-diazo-ceto-esteroides. Además, carece naturalmente de influencia en el procedimiento de este invento para preparar D-nor-esteroides el que los compuestos de partida para dicho procedimiento se obtengan 20. de la manera indicada o de otra manera.

25. Para preparar los 16-diazo-17-ceto-esteroides, pueden oximinarse primeramente 17-ceto-esteroides correspondientes de posición 16 insustituída, por tratamiento con un éster de ácido nitroso de un alcohol alifático inferior ("nitrito de alquilo"), y en particular con

5. nitrito de isoamilo, por ejemplo en presencia de una base, tal como un alcoholato. (En lugar de tal base, puede igualmente catalizar dicha oximinación un ácido). Los 16-oximino-17-ceto-esteroides así obtenibles (por lo general sólidos cristalinos de punto de fusión elevado, que pueden purificarse con facilidad por recristalización en disolventes polares, tales como los alcoholes, los nitrilos o análogos) pueden luego convertirse ulteriormente en los 16-diazo-17-ceto-esteroides requeridos por 10. métodos ya conocidos, tales como tratamiento con cloramina, de preferencia en solución etérea. (La cloramina necesaria puede prepararse independientemente o bien in situ). Los 16-diazo-17-ceto-esteroides así obtenibles son compuestos 15. cristalinos, amarillos y de punto de fusión elevado, que de preferencia se purifican por recristalización en alcohol.

20. El método que se ha reseñado antes permite, en principio, la preparación de cualquier esteroide que contenga un grupo ceto en el anillo D y un grupo diazo en posición alfa respecto a dicho grupo ceto, indiferentemente de la substitución en los anillos A, B y C y en la posición restante del anillo D. La única limitación en cuanto a la estructura del compuesto generador en que se ha de introducir el grupo diazo radica en el 25. hecho de que el compuesto generador 16-insubstituido no

- debe contener substituyentes que sean atacados por los reactivos empleados; si tal ocurre y estos substituyentes sensibles han de ser transportados al alfa-diazo-ceto-esteroides y al D-nor-esteroide preparado a partir de él
5. según este invento, resulta precisa su protección temporal. Esto se aplica en particular a la oximinación de los compuestos generadores tales como los 17-ceto-esteroides que, además del grupo en posición 16, que es activado por el mencionado grupo ceto, contienen por lo menos otro grupo metilénico reactivo, como en la oximinación
10. de los derivados 3,17-diceto-androstánicos. En tal caso, el grupo o grupos metilénicos activados por el grupo 3-ceto pueden protegerse, por ejemplo, mediante cotalización selectiva temporal o transformación en una enamina del grupo 3-ceto. Lo mismo es aplicable, mutatis mutandis,
15. a otros lugares sensibles de la molécula. (Si existe un grupo ceto en posición 11, no se requiere esa protección, en vista del efecto inhibitor estérico que se manifiesta en el anillo C.)
20. El paso clave del procedimiento de este invento consiste en la reordenación fotolítica de los mencionados compuestos de partida. Tal reordenación se efectúa sometiendo el compuesto de partida, disuelto en un disolvente orgánico inerte, a irradiación apropiada, de preferencia a radiación ultravioleta, a ser posible de un
25. campo de longitud de onda cercano al del espectro visible.



El disolvente que se emplea es decisivo para la estructura de los productos inmediatos de la fotólisis. Para comprender esto, debe considerarse el mecanismo probable de la reacción fotolítica: se cree que el compuesto de partida de 16-alfa-diazo-ciclopentanona se convierte primeramente, al ser irradiado, y con eliminación (manifiesta) de nitrógeno, en el correspondiente ciclobutan-2-eno, que luego se estabiliza de manera conocida por adición de una molécula disponible, que contiene hidrógeno activo, al enlace doble C-C de la agrupación cetónica.

5.

10.

15.

20.

El producto de esta estabilización dependerá naturalmente de cual compuesto, de los que pueden unirse al enlace doble C-C del intermediario cetónico hipotético, está presente durante la fotólisis. Normalmente se usan disolventes orgánicos acuosos, en cuyo caso se llega a ácidos ciclobutan-carboxílicos como productos inmediatos de la fotólisis, por ejemplo 16beta-carboxi-D-nor-esteroirac cuando se usan como compuesto de partida 16-diazo-17-ceto-esteroideos. Correspondientemente, si el disolvente contiene alcoholes, amoníaco o una amina primaria o secundaria, se obtendrán los respectivos 16beta-carbalcoxi-D-nor-esteroideos o bien 16beta-carbamil-D-nor-esteroideos N-insubstituidos o N-substituidos.

25. Por lo que atañe al componente propio de como disolvente en la mezcla reaccional sometida a fotólisis,

es apto en principio cualquier disolvente inerte que resulte en esencia transparente a la radiación aplicada. Por lo general se prefieren los disolventes orgánicos tales como el tetrahidrofurano y el dioxano.

5. La fuente de luz para la reacción fotolítica es de ordinario un emisor corriente de rayos ultravioleta. Dado que, como se ha manifestado antes, las regiones superiores del ultravioleta, fronterizas de la región visible del espectro, parecen ser más eficaces que la luz ultravioleta de longitudes de onda más cortas, puede utilizarse para la reacción fotolítica equipo de vidrio corriente.

10. Como ya se ha expuesto antes, durante la reacción se desprende nitrógeno elemental. Este hecho puede aprovecharse para determinar el final de la reacción por la medición del nitrógeno desprendido.

15. La fotólisis puede ser exotérmica y acompañarse, por tanto, de un aumento de temperatura del medio reaccional. En términos generales puede permitirse que la temperatura se eleve ligeramente por encima de la temperatura ambiente; sin embargo, a veces es deseable enfriar la mezcla reaccional para reducir al mínimo la formación de productos secundarios. En principio, la fotólisis puede desarrollarse a cualquier temperatura que se desee, y la gama de temperatura más adecuada puede fijarse en
- 20.
- 25.

283961

cada caso individual según las propiedades físicas y químicas del compuesto de partida y el producto fotolítico que se desea.

5. Si el compuesto de partida y/o el producto fotolítico deseado son sensibles a la oxidación, puede resultar ventajoso efectuar la fotólisis en una atmósfera constituida por un gas inerte, tal como el nitrógeno o el anhídrido carbónico.

10. Los productos de la fotólisis pueden aislarse según técnicas conocidas. Así, por ejemplo, si la fotólisis se realiza en un disolvente orgánico acuoso, de modo que quopa esperar como producto un ácido carboxílico libre, puede aislarse dicho ácido por medio de reactivos alcalinos y con las técnicas de extracción usuales.
15. En el caso de productos estéricos y amídicos, de preferencia se vierte la mezcla reaccional en un gran volumen de agua y luego se la extrae con un disolvente apropiado.

20. Los compuestos de partida preferidos para el procedimiento fotolítico de este invento son los compuestos 16-diazo-17-ceto de la serie androstánica y de la serie estránica que contienen en los anillos A, B y/o C uno o más de los substituyentes siguientes: grupos ceto en posiciones 3 y 11, grupos hidroxilo o grupos hidroxilo esterificados (alfa o beta) en posiciones 3 y 11, grupos
- 25.

- alkilo en posiciones 2 y 6, átomos de halógeno en posiciones 2, 4, 6, 9 y 11; y además, los anillos A, B y C pueden contener uno o más enlaces dobles, ya sea aislados o conjugados. Agrupaciones particularmente preferidas en los compuestos de partida son el sistema 3-ceto-delta⁴, el sistema 3-ceto-delta^{1,4} y el sistema 3-hidroxi-(e aciloxi)-delta⁵. Se entiende, sin embargo, que los substituyentes y enlaces dobles que preceden son meros ejemplos, sin intención de restringir el objeto de la solicitud en ningún sentido.
- 5.
- 10.
- Si el procedimiento fotolítico de este invento se aplica a los compuestos de partida preferidos, 16-diazo-17-ceto-androsterano y -estrano, los productos inmediatos consistirán en compuestos D-nor-androstánicos y -estránicos, respectivamente, substituidos en posición 16beta por una agrupación -CO-X, donde X representa el radical que queda después de deducir el átomo de hidrógeno activo del compuesto, agregable al enlace doble C-C de los cetenos, que se añadió al disolvente; así, según el compuesto agregado al disolvente en el caso específico, X representará de preferencia un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o un grupo amino o amino alquil-substituido. En consecuencia, los productos inmediatos del procedimiento fotolítico de este invento son en esencia los 16beta-carboxi-D-nor-esteroides y los derivados funcionales de estos ácidos carboxílicos.
- 15.
- 20.
- 25.

283961

- El invento incluye la transformación ulterior, facultativa, de los productos fotolíticos inmediatos antes definidos, por reacciones conocidas en la química de los esteroides, en análogos D-nor de los esteroides conocidos. Entre las mencionadas reacciones ulteriores facultativas cabe distinguir, en aspectos sistemáticos, dos tipos de reacciones: por una parte, reacciones que efectúan la conversión del sustituyente 16beta-CO-X en 16-sustituyentes correspondientes a los 17-sustituyentes que son decisivos para la clasificación de un esteroide como perteneciente a la serie pregnánica o a la serie andróstínica o estrénica, reacciones que se realizan de modo obligado consecutivamente a la fotólisis de este invento; y por otra parte, reacciones que se refieren a sustituyentes y al grado de saturación en los anillos A, B y C, a la introducción o modificación de cualquier sustituyente en posición 15 del anillo D de cuatro miembros y posiblemente a los sustituyentes angulares, reacciones que, en principio, pueden efectuarse igualmente bien, y a veces hasta ventajosamente, antes de la contracción fotolítica del anillo, aunque su realización consecutiva se incluye también en el invento.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- La transformación ulterior facultativa de los productos inmediatos de fotólisis en análogos D-nor de los esteroides conocidos puede efectuarse por cualquier método conocido en la química de los esteroides. En parti-
- 25.

- cular, el grupo 16beta-carboxi que aparece en los productos inmediatos de fotólisis ya sea en forma libre, ya sea en forma de un derivado funcional, puede ser transformado en una función 16-ceto, 16-hidroxi, 16-acetilo u otra función 16 por los mismos métodos que se aplican para la transformación de los ácidos 17-carboxílicos de la serie androstránica y estránica en derivados 17-ceto y 17-hidroxi de la serie androstránica y estránica, respectivamente; en compuestos de la serie pregnánica o de la serie 19-nor-pregnánica, respectivamente, o en otros esteroides con substituyentes en posición 17.

- Así, por ejemplo, para obtener de los productos inmediatos de fotólisis compuestos de la serie D-nor-pregnánica, es decir, análogos D-nor del tipo de la progesterona o análogos D-nor de los corticosteroides, pueden aplicarse métodos semejantes a los que se conocen para la preparación de la progesterona y los corticosteroides, tales como la cortisona, la hidrocortisona, la prednisona, la prednisolona y similares, a partir de ácido etiocolánico (etiánico) y ácido etiocolénico.

- Las series D-nor-androstránica y D-nor-estránica son asequibles, por ejemplo, por transformación de los productos inmediatos de fotólisis, primeramente en un compuesto de la serie D-nor-pregnánica (o, si el compuesto de partida para la fotólisis perteneciera a la serie estránica, de la serie 19-nor-D-nor-pregnánica) y luego, por

283961

5. degeneracion oxidante, en derivados D-nor-androstánicos y D-nor-estránicos, respectivamente. Los derivados D-nor-estránicos son también asequibles eliminando de compuestos apropiados de la serie D-nor-androstanica el grupo 19-metilo, por métodos conocidos, tales como pirólisis.

10. Otras transformaciones todavía, en particular la introducción (o modificación) de un substituyente en posición 15 del anillo D de cuatro miembros (por métodos tales como los que se conocen en la química de los esteroides para la introduccion de substituyentes a la posición 16) y la modificacion del substituyente angular en posición 13 por métodos conocidos en la química de los esteroides, así como también la introduccion, eliminacion o modificacion de substituyentes o enlaces dobles en los

15. anillos A, B y/o C, pueden seguir a la estructuracion del esqueleto característico de los derivados D-nor-pregnánicos, -androstánicos y -estránicos, o bien pueden efectuarse antes de dicha estructuracion o entre sus etapas individuales.

20. A continuación se exponen ejemplos para todas estas transformaciones ulteriores que pueden efectuarse consecutivamente a la fotólisis del invento. Se entiende que tales ejemplos, a pesar de ser numerosos, no restringirán en absoluto las posibilidades existentes.

- Partiendo del 3beta-hidroxi-16beta-carboxi-D-nor-5-androsteno, después de proteger el grupo hidroxilo en C-3 por formación de éster, por ejemplo acetato, dicho compuesto puede convertirse primeramente en el
5. cloruro de ácido 16beta correspondiente por tratamiento con un reactivo como el cloruro de tionilo, el tricloruro fosfórico, el pentacloruro fosfórico y, de preferencia, el cloruro de oxalilo. El cloruro de ácido así formado, por ejemplo el 3beta-acetoxi-16beta-clorocarbonil-D-nor-
10. -5-androsteno, puede a su vez tratarse con un agente alquilante como el dimetil-cadmio, dando lugar a la formación de 3-acetato de D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona o, después de hidrólisis del éster en C-3, de D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona. La degeneración de este D-nor-
15. -pregneno puede efectuarse por la oxidación de Baeyer-Villiger, empleando un perácido tal como el ácido perbenzoico o el ácido m-cloroperbenzoico, y el D-nor-5-androsten-3beta,16beta-diol resultante (después de hidrólisis del 3,16-diacetato precedente) o el 16-acetato
20. de D-nor-5-androsten-3beta-ol-20-ona, respectivamente, conduce, cuando se somete a una oxidación de Oppenauer del grupo 3beta-OH, a la formación de la D-nor-testosterona o su 16-acetato, respectivamente; este último compuesto puede hidrolizarse mediante carbonato potásico para obtener también D-nor-testosterona. En esta serie de reac-
25. ciones, precisa proteger el enlace beta contra la oxidación. La protección adecuada puede lograrse por halogena-

cion del enlace (de preferencia con cloro) seguida por deshalogenación con zinc, por ejemplo, después de la etapa de oxigenación según Baeyer-Villiger.

5. El D-nor-5-androsten-3beta,16beta-diol que aparece como intermediario en el procedimiento antes expuesto puede convertirse en D-nor-4-androsten-3,16-diona por medio de una oxidación de tipo Jones con reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico.

10. De manera análoga a la descrita antes cabe convertir el 3-acetato de ácido D-nor-androstan-3beta-ol-16beta-carboxílico en el correspondiente cloruro de ácido 16, que por reacción con dimetil-cadmio da el 3-acetato de D-nor-5alfa-pregnan-3beta-ol-20-ona. La oxidación con ácido perbenzoico, seguida por hidrólisis del 3,16-diacetato, proporciona el D-nor-5-alfa-androstan-3beta,16beta-diol, que puede oxidarse en ácido crómico en presencia de piridina para obtener la D-nor-5-alfa-androstan-3,16-diona. El tratamiento de este último compuesto con bromo, seguido por deshidrobromación con dimetilacetamida
15. utilizando técnicas conocidas, da el análogo correspondiente 1,4-bis-dehidro, es decir, la D-nor-1,4-androstadien-3,16-diona, que, por reducción litio en amoníaco, proporciona la D-nor-testosterona.
20.

25. Los D-nor-1,3,5(10)-estratrienos pueden obtenerse a partir de los D-nor-androstanos. Por ejemplo, la piróli-

- sis de la D-nor-1,4-androstadien-3,16-diona a unos 550°C da la D-nor-estrona (= D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3-ol-16-ona), que es convertible en el éter 3-metílico por reacción con sulfato de metilo o es convertible en D-nor-estradiol [= D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3,16beta-diol] por reducción con un agente como el hidruro bórico de sodio. Como alternativa, los D-nor-1,3,5(10)-estratrienos pueden prepararse por 1,2-deshidrogenación de un 3-ceto-delta-D-nor-19-nor-androstano. Así, por ejemplo, la D-nor-19-nor-testosterona (obtenible según se describe más adelante, en los ejemplos 18 y 52) da, cuando se la somete a la acción de un microorganismo 1,2-deshidrogenante tal como el Corynebacterium simplex (A.T.C.C. 6946), el D-nor-estradiol [= D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3,16beta-diol].

- Los D-nor-estranos como los que se definen con la fórmula III que se expone más adelante pueden, cuando R₁ es hidrógeno (es decir, cuando son los D-nor-19-nor-androstanos), prepararse a partir de los D-nor-estratrienos de la fórmula IV que se da más adelante. Así, por ejemplo, el éter metílico de D-nor-estrona [o sea el éter 3-metílico de D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3-ol-16-ona] da, por reducción con litio en amoniaco, el éter 3-metílico de D-nor-2,5(10)-estradien-3,16-beta-diol, que, por acción de ácido clorhídrico metanólico, es convertible en D-nor-19-nor-testosterona (es decir, la D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona o la D-nor-19-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona), que a su vez puede oxidarse con ácido crómico, por métodos conocidos, para convertirla en D-nor-4-

-estren-3,16-diona (= D-nor-19-nor-4-androsten-3,16-diona). De la misma manera, el éter 3-metílico de D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol puede oxidarse con ácido crómico para dar el derivado 16-ceto correspondiente.

5. La D-nor-estrona (obtenible como se ha descrito aquí antes) puede convertirse, por reacción con acetiluro sódico, en 16alfa-etinil-D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3,16beta-diol. De manera semejante, el éter 3-metílico de D-nor-2,5(10)-estradien-3-ol-16-ona (obtenible tal como se ha expuesto en el párrafo anterior), la D-nor-4-estren-3,16-diona y la D-nor-4-androsten-3,16-diona son convertibles en éter 3-metílico de 16alfa-etinil-D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol, 16alfa-etinil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona y 16alfa-etinil-D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona, respectivamente. En el caso de los dos últimos compuestos, es preferible proteger la función 3-ceto, verbigracia preparando la 3-pirrolidil-enamina antes de la reacción con acetiluro sódico. Cuando se desea el derivado 16alfa-(cloroetinilo), puede hacerse reaccionar un 16-ceto-D-nor-esteroide con cloroacetiluro lítico (preparado a base de cis-dicloro-etileno y metil-litio por procedimientos conocidos), con lo que se constituye el 16alfa-(cloroetinil)-16beta-hidroxi-D-nor-esteroide correspondiente. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar la 3-pirrolidil-enamina de la D-nor-4-androsten-3,16-diona con cloroacetiluro lítico, seguido por desdoblamiento de la enamina mediante tratamiento con acetato sódico y ácido acético en metanol/agua, para ob-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

tener la 16alfa-(cloroetnil)-D-nor-testosterona, que es útil como agente antifertilizante. De igual modo, cuando se desea un 16alfa-propinil (es decir, 16alfa-metil-etnil)-D-nor-esteroide, puede hacerse reaccionar un 16-ceto-D-nor-esteroide con metil-acetiluro sódico; por ejemplo, la D-nor-4-androsten-3,16-diona da, por reacción con metil-acetiluro sódico, la 16alfa-propinil-D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona.

5.

10.

Los D-nor-5-(10)-estrenos tales como los ejemplificados por los D-nor-esteroides de la fórmula V expuesta más adelante pueden derivarse también de los D-nor-1,3,5(10)-estratrienos anteriores por tratamiento de un D-nor-2,5(10)-estradieno [obtenible por reducción de un D-nor-1,3,5(10)-estratrieno tal como se ha descrito en el penúltimo párrafo] con ácido oxálico. Por ejemplo, el éter 3-metílico de

15.

D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol da, por reacción con ácido oxálico, la D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona. Del mismo modo, el éter 3-metílico de 16alfa-etnil-D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol (obtenible como se ha descrito en el párrafo anterior) da, por tratamiento con ácido oxálico,

20.

la 16alfa-etnil-D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona, que es valiosa como agente antifertilizante.

25.

La reacción de la D-nor-estrona con un reactivo Grignard como el yoduro de metil-magnesio o el bromuro de etil-magnesio según técnicas conocidas da el 16alfa-metil-

- D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3,16beta-diol y el 16alfa-
-etil-D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3,16beta-diol, respecti-
vamente. Del mismo modo, la D-nor-4-estren-3,16-diona
y la D-nor-4-androsten-3,16-diona dan, después de conver-
sión a la respectiva 3-pirrolidil-enamina y de reacción
con un reactivo Grignard como el yoduro de metil-magnesio,
la 16alfa-metil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona y la
16alfa-metil-D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona (= 16alfa-
-metil-D-nor-testosterona), respectivamente.
- 5.
10. Los D-nor-pregnanos, incluyendo los definidos
por la fórmula II expuesta más adelante, pueden prepararse
también a partir de nuestros productos de fotólisis de
ácido 16beta-carboxílico de D-nor-esteroide. La D-nor-
-progesterona (= D-nor-4-pregnen-3,20-diona) puede deri-
varse fácilmente de la D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona
(obtenible como se ha descrito precedentemente) por
oxidación con reactivos de ácido crómico/ácido sulfúrico.
Alternativamente, el ácido 16beta-carboxílico de D-nor-
-4-androsten-3-ona (obtenible por fotólisis de 16-diazo-
-4-androsten-3,17-diona, a su vez derivable de la
16-diazo-5-androsten-3beta-ol-17-ona por acción del
Flavobacterium dehydrogenans) da, después de conversión
en el correspondiente cloruro de ácido por acción de
cloruro de oxalilo, seguido por reacción con diazometano
y subsiguiente reacción, en primer lugar de la 21-diazo-
- 15.
- 20.
- 25.

-D-nor-4-pregnen-3,20-diona así formada con bromuro de hidrógeno y luego del compuesto 21-bromo resultante con yoduro sódico, seguido por tratamiento con ácido acético, la D-nor-progesterona.

5. En la molécula de D-nor-pregnano pueden introducirse los grupos 16alfa-hidroxilo y 21-hidroxilo por técnicas tales como las descritas en el ejemplo 40 que se expone más adelante, con lo que la 21-diazo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona puede ser convertida en D-nor-4-pregnen-10. -16alfa,21-diol-3,20-diona. La conversión de este último compuesto en 16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona puede efectuarse con facilidad esterificando en C-21 con cloruro de metansulfonilo, seguido por reducción del 21-éster así formado mediante yoduro sódico en acetona, seguido por 15. tratamiento con ácido acético. La esterificación del grupo 16alfa-hidroxi en la 16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona puede efectuarse convenientemente por reacción con un ácido tal como el acético o el caproico, en presencia de anhídrido trifluoroacético, con lo que se forman el 20. 16-acetato y el 16-caproato, respectivamente, de la 16-alfa-hidroxi-D-nor-progesterona.

- En la molécula puede introducirse una función 11-hidroxilo por métodos convencionales; las técnicas microbiológicas son convenientes, y de preferencia se 25. usa el microorganismo Curvularia lunata (N.R. S. L. 2386)

283961

- para introducir un grupo 11beta-hidroxilo, mientras que se prefiere la Glomerella cingulata (A.T.C.C. Nos. 10,529-10,534) para la introducción de un grupo 11alfa-hidroxilo. Así, la D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona se
5. convierte, cuando se la somete a la Curvularia lunata, en D-nor-hidrocortisona (= D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona). La esterificación del grupo hidroxilo C-21 con anhídrido acético en piridina, seguido por oxidación con ácido crómico/ácido sulfúrico del grupo
10. 11-hidroxilo en el 21-acetato resultante de D-nor-hidrocortisona, da el 21-acetato de D-nor-cortisona (es decir, el 21-acetato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,11,20-triona).

- La introducción de un enlace doble delta¹ en
15. aquellos de nuestros nuevos D-nor-pregnanos, D-nor-androstanos y D-nor-estrano que contienen un sistema 3-ceto-delta⁴ puede efectuarse por métodos químicos conocidos, tales como mediante dióxido de selenio o por el uso de dicloro-diciano-benzoquinona, o alternativamente por métodos
20. microbiológicos utilizando microorganismos como el Corynebacterium simplex (A.T.C.C. 6946). Por ejemplo, la D-nor-testosterona (= D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona), la 16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona, el acetato de D-nor-cortisona y la D-nor-hidrocortisona (obtenibles como se
25. se describe en el texto) dan, cuando se someten a la acción del Corynebacterium simplex según los procedimien-

tos descritos en la patente norteamericana Nº 2,837.464, la D-nor-1-dehidrotestosterona (= D-nor-1,4-androstadien-16beta-ol-3-ona), la 16alfa-hidroxi-1-dehidro-D-nor-
-progesterona (= D-nor-1,4-pregnadien-16alfa-ol-3,20-
5. -diona), el acetato de D-nor-prednisona y la D-nor-prednisolona, respectivamente.

En general, puede introducirse insaturación en un anillo A saturado convirtiendo en una 3-cetona un grupo 3-hidroxilo presente (por oxidación con óxido crómico, por
10. ejemplo), seguido por tratamiento con dióxido de selenio • bromación y subsiguiente deshidrobromación de la manera ordinaria.

Los análogos D-nor de los compuestos de delta¹-4¹,5-dehidro-D-nor-androsteno y -pregneno como los
15. ejemplificados por los de las fórmulas II y III expuestas más adelante, pueden obtenerse a partir de los correspondientes 3-ceto-D-nor-4-androstenos y -pregnenos. Por ejemplo, la D-nor-4-androsten-3,16-diona y la D-nor-
-progesterona dan, cuando se someten a la acción de
20. hidrógeno en presencia de un catalizador como el paladio (en un disolvente tal como el etanol, el acetato de etilo o el tetrahidrofurano), la D-nor-androstan-3,16-diona y la D-nor-5alfa-pregnan-3,20-diona, respectivamente. La
25. reacción de dichos productos de hidrogenación con un equivalente de un halógeno tal como el bromo, da el res-

pectivo análogo 2-bromo, que puede deshidrohalogenarse ...
con un reactivo tal como la colidina o la dimetilformamida
en presencia de carbonato calcico, con lo que se obtiene
la D-nor-1-androsten-3,16-diona y la D-nor-5alfa-1-pregnen-
5. -3,20-diona, respectivamente.

Los análogos 6-dehidro de los derivados de
D-nor-androsteno y D-nor-pregнено pueden prepararse direc-
tamente a partir de los correspondientes derivados de
3-ceto-D-nor-4-androsteno, 3-ceto-D-nor-4-pregнено, 3-ceto-
10. -D-nor-1,4-androstadieno o 3-ceto-D-nor-1,4-pregnadieno
(por ejemplo, a partir de la D-nor-4-androsten-3,16-diona
o del 21-acetato de 9alfa-fluoro-D-nor-prednisolona) por
deshidrogenación con un agente como el cloranilo, en
xileno en reflujo; o por halogenacion alílica con agentes
15. como la N-bromosuccinimida, para formar el correspondiente
intermediario 6-bromo (por ejemplo, 6-bromo-D-nor-4-androsten-
-3,16-diona o 21-acetato de 6-bromo-9alfa-fluoro-D-nor-
-prednisolona, respectivamente) y deshidrohalogenación
subsiguiente en colidina o lutidina en reflujo, para obte-
20. ner el correspondiente compuesto 6-dehidro, por ejemplo
la D-nor-4,6-androstadien-3,16-diona o el 21-acetato de
9alfa-fluoro-D-nor-6-dehidro-prednisolona, respectivamente.

Los 3-ceto-6-halogeno-D-nor-1,4-pregnadienos
(obtenibles como se ha descrito en el párrafo anterior)
25. pueden servir de intermediarios para preparar los D-nor-

- 1,5-pregnadienos (ejemplificados por los análogos delta^{1,5} de los esteroides D-nor de la fórmula II que se da más adelante) por reacción con zinc en etanol utilizando procedimientos análogos a los descritos en la patente norteamericana Nº 2,908.696. Así, la bromación alílica del
5. 21-acetato de D-nor-prednisolona por medio de N-bromosuccinimida, seguida por reacción del 21-acetato de 6beta-bromo-D-nor-pregnisolona así formado con zinc en etanol proporciona el 21-acetato de D-nor-1,5-pregnadien-11beta,16alfa,21-
10. -triol-3,20-diona, valiosos como agente cortical antiinflamatorio, con efectos corticales secundarios disminuidos.

- La introducción de un enlace doble 9(11) en nuestros D-nor-esteroides y la transformación consecutiva de los compuestos delta⁹⁽¹¹⁾ así obtenidos en 9,11-halohidri-
15. nas y derivados 9alfa,11beta-dihalogenados puede realizarse también por métodos análogos a los empleados en la química de los esteroides. Así, sometiendo la D-nor-4-pregnen-
20. -16alfa,21-diol-3,20-diona a la acción de la Glomerella cingulata, seguido por deshidrogenación del derivado 11alfa-hidroxi resultante por medio del Corynebacterium simplex, puede obtenerse la D-nor-1,4-pregnadien-11alfa, 16alfa,21-triol-3,20-diona. La acetilación selectiva del grupo hidroxilo C-21 de este último compuesto, seguida
25. por esterificación del 11-hidroxilo con cloruro de metan-sulfonilo en piridina, da el éster mixto del 21-acetato de 11-metansulfonato de D-nor-1,4-pregnadien-

283961

5. -11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona. La reacción con acetato sódico en ácido acético convierte este éster mixto en el correspondiente compuesto 9(11)-dehidro, es decir, en el 21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-
10. -16alfa,21-diol-3,20-diona. Alternativamente, pueden prepararse convenientemente 9(11)-dehidro-D-nor-esteroides como los mencionados antes, partiendo de un 11beta-hidroxi-esteróide, por acción de cloruro de metan-sulfonilo en dimetilformamida. Así, el 21-acetato de D-nor-prednisolona puede ser convertido en una sola etapa en 21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-16alfa,21-diol-3,20-diona por reacción con cloruro de metan-sulfonilo.

15. Los D-nor-9(11)-dehidropregnanos, -androstanos y -estranoos pueden servir de intermediarios para preparar las 9,11-halohidrinas y los derivados 9,11-dihalogenados correspondientes. Por ejemplo, el tratamiento del 21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-16alfa,21-diol-3,20-diona con N-bromoacetamida y ácido perclórico en dioxano acuoso da por resultado la correspondiente bromohidrina, o sea el 21-acetato de 9alfa-bromo-D-nor-prednisolona.
20. El tratamiento de este último compuesto con acetato potásico en acetona conduce al derivado correspondiente 9beta,11beta-óxido, o sea el 21-acetato de 9beta,11beta-óxido-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona.
25. Por acción del ácido fluorhídrico o del ácido clorhídrico

- sobre este compuesto óxido, pueden prepararse los derivados correspondientes de clorohidrina y fluorohidrina. Así, cuando se añade fluoruro de hidrógeno al 21-acetato de 9beta,11beta-óxido-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona, se obtiene el 21-acetato de 9alfa-fluoro-D-nor-prednisolona, mientras que la acción del cloruro de hidrógeno sobre el 9,11-óxido-D-nor-esteroides antes mencionado produce el 21-acetato de 9alfa-cloro-D-nor-prednisolona.
- 5.
10. Los 9(11)-dehidro-D-nor-esteroides pueden servir también de intermediarios para preparar los 9alfa,11beta-dihalogeno-D-nor-esteroides correspondientes utilizando técnicas semejantes a las descritas en las patentes norteamericanas Nos. 2,894.963 y 3,009.928 - 3,009.933. Por ejemplo, el 21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-16alfa,21-diol-3,20-diona da, por reacción con cloro en cloroformo, el 21-acetato de 9alfa,11beta-dicloro-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona; mientras que la reacción con N-bromoacetamida y cloruro de hidrógeno en ácido acético da el 21-acetato de
- 15.
20. 9alfa-bromo-11beta-cloro-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona. Cuando se desea una 9alfa,11beta-dihalógeno-D-nor-progesterona, puede prepararse el intermediario 9(11)-dehidro necesario introduciendo un grupo 11beta-hidroxilo en una D-nor-progesterona, tal
25. como la 16alfa-acetoxi-D-nor-progesterona, por acción

283961

- de la Curvularia lunata, seguido por tratamiento del 16-acetato de 11beta,16alfa-dihidroxi-D-nor-progesterona así formado con cloruro de metansulfonilo en dimetilformamida, para obtener la 16alfa-acetoxi-D-nor-9(11)-dehidro-progesterona. La reacción con cloro en ácido acético según las técnicas conocidas proporciona 9alfa, 11beta-cicloro-16alfa-acetoxi-D-nor-progesterona, que, además de poseer actividad progestativa, es valiosa como agente tópico antiinflamatorio.
- 5.
10. El producto de fotólisis inmediato, el ácido 6alfa-metil-D-nor-4-androsten-3,11-dion-16beta-carboxílico, pasando por conversiones semejantes a las que se han descrito aquí antes y a las que se describen en los ejemplos que siguen, hace accesibles la 6alfa-metil-D-nor-hidro cortisona, la 6alfa-metil-D-nor-cortisona y sus análogos
15. 1-dehidro, todos los cuales son valiosos corticoides antiinflamatorios. Por ejemplo, utilizando procedimientos análogos a los del ejemplo 34 que más adelante se expone, puede convertirse el ácido 6alfa-metil-D-nor-4-androsten-
20. -3,11-dion-16beta-carboxílico en el correspondiente cloruro de ácido y este en la 21-diazo-6alfa-metil-D-nor-4-pregnen-3,11,20-triona. Empleando procedimientos análogos a los del ejemplo 40 que se expone más adelante, el compuesto antes mencionado puede convertirse en 21,21-dibromo-6alfa-metil-D-nor-4-pregnen-3,11,20-triona, que, cuando se
25. somete a la reordenación de Favorskii utilizando metilato

283961

- sódico, da el 21-oato de 6alfa-metil-D-nor-4,16(20)-
-pregnadien-3,11-diona, que a su vez, despues de conversión
en el derivado 3-etilon-estélico, puede reducirse con
hidruro de litio-aluminio, seguido por hidrólisis del grupo
5. estélico, para obtener la 6alfa-metil-D-nor-4,16(20)-
-pregnadien-11beta,21-diol-3-ona. La introducción de un
sistema 16alfa-hidroxi-20-octo puede efectuarse por oxida-
ción del éster de 21-acetato del compuesto antes mencionado
con peróxido de hidrógeno en butanol terciario, en presen-
10. cia de tetróxido de osmio y piridina, con lo que se obtiene
el 21-acetato de 6alfa-metil-D-nor-hidrocortisona. La
oxidación de este último con óxido crómico en ácido sulfú-
rico da el correspondiente compuesto 11-octo, o sea el
21-acetato de 6alfa-metil-D-nor-cortisona. La hidrólisis
15. de estos ésteres de 21-acetato puede efectuarse por medio
de carbonato potásico, lo que da la 6alfa-metil-D-nor-
-hidrocortisona y la 6alfa-metil-D-nor-cortisona, respecti-
vamente. La introducción subsiguiente de un enlace doble
delta¹ por medio del Corynebacterium simplex según el proce-
20. dimiento del ejemplo 37 que más adelante se expone, da la
6alfa-metil-D-nor-prednisolona y la 6alfa-metil-D-nor-
-prednisona, respectivamente.

25. Cuando se preparan D-nor-esteroides que estén
substituidos en uno o más de los átomos de carbono 2,4,6,9,
11 y 15, tal como se expone en las fórmulas II a V que
siguen, por ejemplo, es preferible de ordinario que todos

283961

los substituyentes estén presentes antes de estructurar la cadena lateral de C-16-prognano y de proceder a su degradación subsiguiente (cuando se preparan análogos D-nor de derivados androstánicos y estránicos) o a su conversión subsiguiente en los correspondientes análogos D-nor de 16alfa,21-dihidro-corticoidoprognanos. Sin embargo, pueden introducirse substituyentes en cualquier etapa de la síntesis.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Así, por ejemplo, puede tratarse D-nor-androstano tal como la D-nor-testosterona con etilenglicol, por procedimientos conocidos, para formar el derivado 3-etilen-cetálico, que, a su vez, puede epoxidarse por tratamiento con un perácido tal como el ácido peracético o, de preferencia, el ácido monoperftálico para obtener el 3-etilen-cetal de 5alfa,6alfa-epoxi-D-nor-androstan-16beta-ol-3-ona. Este último compuesto puede servir de intermediario para introducir tanto un substituyente 6-metilo como un substituyente 6-halógeno (por ejemplo 6-fluoro, 6-cloro y 6-bromo) en el núcleo D-nor-androstánico. Así, la acción de un ácido halohídrico, por ejemplo el ácido fluorhídrico, sobre dicho intermedio simultáneamente hidroliza el grupo etilen-cetálico y abre el anillo epoxi, dando la 6beta-fluoro-D-nor-androstan-5alfa,16beta-diol-3-ona; mientras que la adición de un reactivo Grignard, tal como el yoduro de metil-magnesio, y la hidrólisis subsiguiente dan la 6beta-metil-D-nor-androstan 5alfa,16beta-

5. -diol-3-ona. Un reactivo tal como el ácido clorhídrico etanólico sobre uno de los dos compuestos 5alfa-hidroxi-6-beta-substituidos precedentes simultáneamente deshidrata el grupo 5alfa-hidroxi y epimeriza el substituyente 6beta, para dar, respectivamente, la 6alfa-fluoro-D-nor-4-
10. -androgen-16beta-ol-3-ona y la 6alfa-metil-D-nor-4-androgen-16beta-ol-3-ona. Por otra parte, cuando dichos compuestos 5alfa-hidroxi-6beta-substituidos se tratan, por ejemplo, con ácido acético al 90% aproximadamente o con cloruro de tionilo en un medio básico frío tal como la piridina, se obtienen compuestos 6beta-substituidos tales como la 6beta-fluoro-D-nor-4-androgen-16beta-ol-3-ona y la 6beta-metil-D-nor-4-androgen-16beta-ol-3-ona, respectivamente. Los productos 6alfa-substituidos pueden prepararse
15. tambien a partir de los correspondientes isómeros 6beta-substituidos, por medio de soluciones alcohólicas de ácidos o bases tales como el cloruro de hidrógeno etanólico y el hidróxido potásico etanólico.

20. Transformaciones semejantes pueden efectuarse en los derivados D-nor-pregnánicos, como demuestra el método siguiente de preparación de la 6alfa-metil-D-nor-hidrocortisona. La D-nor-hidrocortisona puede ser convertida en su 3,20-bis-etilencetal, seguido por epoxidación del enlace doble 5,6 de este con un perácido como el ácido perbenzoico. La reacción del 3,20-bis-etilencetal de 5alfa,6alfa-oxido-
25. -D-nor-hidrocortisona así formado con un reactivo Grignard

5. como el bromuro de metil-magnesio da el derivado 5alfa-hidroxi-6beta-metilo correspondiente. El grupo cetalico puede eliminarse por medio de ácido sulfúrico diluido, que simultaneamente deshidrata el grupo 5alfa-hidroxi y epimeriza el grupo 6beta-metilo convirtiendolo en 6alfa-metilo, dando la 6alfa-metil-D-nor-hidrocortisona, que, sometida a la accion del Corynebacterium simplex, proporciona la 6alfa-metil-D-nor-prednisolona, poderoso agente cortical antiinflamatorio. Si se añade ácido fluorhídrico al
10. 3,20-bis-etilencetal de 5alfa,6alfa-oxido-D-nor-hidrocortisona, se obtiene el 3,20-bis-etilencetal de 5alfa-hidroxi-6beta-fluoro-D-nor-hidrocortisona, que, cuando se hace reaccionar con ácido clorhídrico etanólico, forma la 6alfa-fluoro-D-nor-hidrocortisona, la cual puede convertirse
15. por medio del Corynebacterium simplex en su analogo 1-dehidro, la 6alfa-fluoro-D-nor-prednisolona, otro poderoso agente cortical antiinflamatorio.

20. Pueden introducirse substituyentes como alfa-hidroxi, alfa- y beta-alkilo inferior y alfa- y beta-halógeno en los núcleos de D-nor-esteroide en C-15, utilizando procedimientos semejantes a los métodos conocidos para la introduccion de las respectivas porciones en C-16 de un esteroide con anillo D de cinco miembros.

Por ejemplo, para introducir un grupo 15alfa-metilo en la D-nor-pregnenolona (= D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona) (obtenible como se ha descrito precedentemente y como se expone en el ejemplo 32 más adelante), puede prepararse primeramente el intermediario 15-dehidro necesario por

5. bromacion de D-nor-pregnenolona en cloroformo con bromo, seguida por tratamiento del derivado 5,6,16-tribromo así formado con yoduro sódico en acetona, para obtener la
10. 16-bromo-D-nor-pregnen-3beta-ol-20-ona, que puede calentarse con colidina para formar la deseada D-nor-5,15-pregnadien-3beta-ol-20-ona. De manera semejante, cuando se broma y luego se deshidrobroma como se ha descrito antes de D-nor-pregnan-3beta-ol-20-ona, se obtiene la D-nor-15-pregnen-3beta-ol-20-ona. La adición de un reactivo Grignard corriente, tal como el yoduro de metil-
15. magnesio, a un 15-dehidro-D-nor-esteroide utilizando técnicas conocidas, da por resultado la producción del correspondiente derivado 15alfa-metilo, por ejemplo la 15alfa-metil-D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona. Cuando se
20. desean otros derivados de 15alfa-alkilo inferior, deben emplearse otros reactivos Grignard de alkilo inferior correspondientes, por ejemplo el bromuro de etil-magnesio, el yoduro de isopropil-magnesio o el yoduro de tercibutil-
25. magnesio, con lo que se obtienen los correspondientes derivados 15alfa-etilo, 15alfa-isopropilo o 15alfa-tercibutilo de la D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona.

283961

- Otro método para introducir un grupo de 15beta-alkilo inferior en un D-n r-esteroide tal como la D-nor-5alfa-15-pregnen-3beta-ol-20-ona, implica la reaccion del enlace 15-dehidro con diazometano, de lo que se obtiene
5. la 15,16-pirazolin-D-nor-5alfa-pregnan-3beta-ol-20-ona, que, después de pirólisis al punto de fusion del intermedio pirazolinico o a temperatura superior, da el correspondiente 15-metil-15-dehidro-D-nor-esteroide, por ejemplo la 15-metil-D-nor-5alfa-15-pregnen-3beta-ol-20-ona.
10. (Aunque se prefiere pirolizar por calentamiento de la pirazolina por encima de su punto de fusion, esta pirólisis puede efectuarse calentando la substancia en un disolvente inerte de punto de ebullición elevado, tal como el p-cimeno o la tetralina o analogos). La insaturación en
15. C-15 del anillo D-nor puede eliminarse convenientemente por hidrogenación reductora, de preferencia en presencia de un catalizador tal como el paladio, con lo que se obtiene el 3-acetato de 15beta-metil-D-nor-5alfa-pregnan-3beta-ol-20-ona. De manera semejante, la D-nor-5,15-
20. -pregnadien-3beta-ol-20-ona da, por reaccion con diazometano seguida por pirólisis e hidrogenación parcial consecutiva, la 15beta-metil-D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona. Cuando se desea el derivado 15beta-etilo, 15beta-propilo o 15beta-butilo, se usa, en el procedimiento antes descrito,
25. el correspondiente diazoetano, diazopropano, diazobutano o análogo.

- Los intermediarios 15-alquil-15-dehidro preparados como se ha descrito antes pueden servir también de intermediarios en la preparación de 15-metilen-D-nor-esteroides. Así, utilizando técnicas conocidas, la
5. 15-metil-D-nor-5,15-pregnadien-3beta-ol-20-ona da, por tratamiento con peróxido de hidrógeno alcalino, el correspondiente 15alfa,16alfa-epóxido, o sea la 15alfa,16alfa-óxido-15beta-metil-D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona. El
10. tratamiento del 15alfa,16alfa-óxido-D-nor-esteroide con un haluro de hidrógeno, por ejemplo bromuro de hidrógeno, produce el derivado correspondiente 15-metilen-16alfa-hidroxi, o sea la 15-metilen-D-nor-5-pregnen-3beta,16alfa-diol-20-ona. La acción del microorganismo Flavobacterium dehydrogenans utilizando técnicas convencionales convierte
15. la 15-metilen-D-nor-5-pregnen-3beta,16alfa-diol-20-ona en 15-metilen-16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona (= 15-metilen-D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona), que puede acetilarse con anhídrido acético y ácido p-toluensulfónico para dar la 15-metilen-16alfa-acetoxi-D-nor-progesterona, que
20. es un poderoso agente pregestativo por vía oral.

- A partir de las 15-metilen-16alfa-hidroxi-D-nor-progesteronas producidas tal como se ha descrito aquí antes, cabe obtener valiosos derivados 15-metilen-D-nor-prégnánicos 21-oxigenados, que poseen actividades corticales.
25. Así, por ejemplo, la 15-metilen-16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona puede transformarse, por oxidación con

283961

- Rhizopus nigricans, en el correspondiente derivado 11alfa-hidroxi, que, a su vez, puede transformarse, por acción de yodo/óxido de calcio, en el derivado 21-yodo, que se transforma por acetólisis en el derivado 21-acetoxi,
5. 21-acetato de 15-metilen-D-nor-4-pregnen-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona. La conversión del sistema 11alfa-hidroxi- en el correspondiente sistema 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi puede proceder por métodos semejantes a aquellos, bien conocidos en la especialidad, que se han descrito en lo que precede, con lo que se hace accesible
10. el 21-acetato de 9alfa-fluoro-15-metilen-D-nor-hidrocortisona, el cual, por incubación con Corynebacterium simplex, da la 9alfa-fluoro-15-metilen-D-nor-prednisolona, poderoso corticoide que tiene valor como agente antiinflamatorio.
15. Como alternativa, el tratamiento de la 15-metilen-16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona con el microorganismo Curvularia lunata proporciona el correspondiente derivado 11beta-hidroxi, la 15-metilen-D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa-diol-3,20-diona, que, después de tratamiento con yodo/óxido de calcio (para obtener el derivado 21-yodo), seguido por acetólisis, da el 21-acetato de 15-metilen-D-nor-hidrocortisona; esta última puede convertirse en la 15-metilen-D-nor-prednisolona por acción del Corynebacterium simplex.
- 20.
25. Los 15-metilen-D-nor-esteroides obtenibles según se ha descrito hasta aquí son, a su vez, convertibles por

- reducción en los correspondientes análogos 15alfa- y 15beta-metilo. Así, por ejemplo, la 15-metilen-D-nor-prednisolona y la 9alfa-fluoro-15-metilen-D-nor-prednisolona dan, después de reducción con un equivalente de hidrógeno en presencia de carbón paladiado como catalizador, una mezcla de los isómeros 15alfa-metilo y 15beta-metilo de la 15-metil-D-nor-prednisolona y la 9alfa-fluoro-15-metil-D-nor-prednisolona, respectivamente, cada uno de los cuales puede separarse utilizando técnicas cromatográficas con las que se obtienen la 15alfa-metil-D-nor-prednisolona y la 15beta-metil-D-nor-prednisolona y, respectivamente, la 9alfa-fluoro-15alfa-metil-D-nor-prednisolona y la 9alfa-fluoro-15beta-metil-D-nor-prednisolona.
- 5.
- 10.
15. Los 15-metil-D-nor-corticoides pueden prepararse alternativamente a partir de las 15-metil-D-nor-pregnenonas, tales como la 15alfa-metil-D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona y la 15beta-metil-D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona, por conversión de las respectivas 15-metil-D-nor-progesteronas por oxidación de Oppenauer, hidroxilación con Glomerella cingulata o Rhizopus nigricans según procedimientos conocidos, para obtener la 15alfa-metil-11alfa-hidroxi-D-nor-progesterona y la 15beta-metil-11alfa-hidroxi-D-nor-progesterona, respectivamente, oxidación con ácido crómico para formar las 11-cetonas y proce-
- 20.
- 25.

diendo luego a la serie de reacciones para la elaboración de las estructuras D-nor-corticoides análoga a los procedimientos reseñados en J. Am. Chem. Soc. 77, 4436 (1955), para obtener la 15alfa-metil-D-nor-prednisolona y la 15beta-metil-D-nor-prednisolona, respectivamente.

5. En otra alternativa todavía, la 15alfa-metil-9alfa-fluoro-D-nor-prednisolona puede prepararse a partir de la 15alfa-metil-D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona de manera análoga a los procedimientos reseñados en J. Am. Chem. Soc. 80, 4431 (1958) para la preparación de la 16alfa-metil-9alfa-fluoroprednisolona.

La introducción de un grupo 15alfa-hidroxilo en D-nor-esteroides 15-insubstituidos se puede efectuar convenientemente utilizando microorganismos como el 15. Hormodendrum olivaceum (A.T.C.C. 13, 596), el Colletotrichum antirrhoea, el Penicillium notula, el Calonectria decora (por métodos expuestos en la patente alemana 1.067.020), el Gibberella baccata o el Gibberella saubineth. Un método preferido es introducir el grupo 15alfa-hidroxi mediante 20. el Hormodendrum olivaceum (A.T.C.C. 13, 596) según procedimientos semejantes a los descritos para los esteroides con anillo D de cinco miembros por S. Bernstein y colaboradores en J. Am. Chem. Soc. 82, 3685 (1960). Así, utilizando estas técnicas conocidas, la D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-25. -diona (obtenible tal como se ha descrito en el ejemplo 43

que se da más adelante) se convierte, cuando se la somete a la acción del Hormodendrum olivaceum, en el correspondiente derivado 15alfa-hidroxi, o sea la D-nor-4-pregnen-15alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona. La introducción de un grupo 11beta-hidroxi por medio de la Curvularia lunata, seguida por deshidrogenación microbiológica en C-1 y C-2 con Corynebacterium simplex, da la D-nor-1,4-pregnadien-11beta,15alfa,16alfa,21-tetrol-3,20 diona.

- Del mismo modo la 6alfa-metil-D-nor-cortisona,
10. la 6alfa-metil-D-nor-hidrocortisona, la 6alfa-metil-D-nor-prednisona y la 6alfa-metil-D-nor-prednisolona (obtenible como se ha descrito aquí antes) pueden convertirse en el correspondiente derivado 15alfa-hidroxi por acción del Hormodendrum olivaceum, con lo que se obtiene la 6alfa-metil-
15. -15alfa-hidroxi-D-nor-cortisona, la 6alfa-metil-15alfa-hidroxi-D-nor-hidrocortisona, la 6alfa-metil-15alfa-hidroxi-D-nor-prednisona y la 6alfa-metil-15alfa-hidroxi-D-nor-prednisolona, respectivamente. La esterificación de los 15alfa,16alfa,21-trioles precedentes por medio de anhídrido acético en piridina de los correspondientes ésteres de
20. 15,21-diacetato.

Para introducir un halógeno, por ejemplo flúor, en C-15 de D-nor-esteroide, pueden emplearse técnicas semejantes a las usadas para introducir un 16-halógeno en un esteroide con anillo D de cinco miembros. Por ejemplo, para preparar

25. el corticoide 21-acetato de 15alfa-fluoro-D-nor-prednisolona,

- puede usarse como intermediario de partida la D-nor-4,16(20)-pregnadien-21-ol-3,20-diona (obtenible a partir de la 21-diazo-D-nor-progesterona como se expone en el Ejemplo 40 que se da más adelante). Puede introducirse una función 11beta-hidroxilo por acción del microorganismo Curvularia lunata, seguido por exposición de la D-nor-4,16(20)-pregnatrien-11beta,21-diol-3-ona resultante a la acción del Corynebacterium simplex, con lo que se forma el análogo delta¹, o sea la D-nor-1,4,16(20)-pregnatrien-11beta,21-diol-3-ona. Después de esterificar la función 21-hidroxilo con anhídrido acético en piridina, la introducción de una función 15alfa-hidroxilo (lo que se efectúa por técnicas microbiológicas como las que se han descrito aquí antes) da el triol-trieno, 21-acetato de D-nor-1,4,16(20)-pregnatrien-11beta,15alfa,21-triol-3-ona. La reacción con cloruro de tionilo en tributilamina da por resultado la formación de 21-acetato de 20-cloro-D-nor-1,4,15-pregnatrien-11beta,21-diol-3-ona, que, por titulación con hidróxido sódico 0,1-n, da la 20,21-óxido-D-nor-1,4,15-pregnatrien-11beta-ol-3-ona. El tratamiento de este último compuesto con fluoruro de hidrógeno, seguido por acetilación de la 15alfa-fluoro-D-nor-1,4,16(20)-pregnatrien-11beta,21-diol-3-ona así producida, da el correspondiente éster de 21-acetato que, cuando se oxida con óxido-peróxido de N-metilforfolina en presencia de tetróxido de ósmio, da el 21-acetato de 15alfa-fluoro-D-nor-prednisolona, el cual posee actividad antiinfla-

283961

materia.

Otro método para introducir un 15-halógeno (y en particular un 15beta-halógeno) en un D-nor-pregnano utiliza como compuesto intermediario el 21-oato metílico de D-nor-5alfa-16(20)-pregnen-3beta-ol, que puede prepararse utilizándose técnicas semejantes a las descritas aquí en los Ejemplos 34 y 40. Así, el cloruro ácido del 3-acetato de 16beta-carboxi-D-nor-androstan-3beta-ol puede convertirse en 3-acetato de 21-diazo-D-nor-5alfa-pregnen-3beta-ol-20-ona por tratamiento con diazometano; la reacción de la diazocetona con bromo para formar el 21,21-dibromuro, seguida por reordenación de Favorskii con metóxido sódico, proporciona el intermediario, 21-oato metílico de D-nor-5alfa-16(20)-pregnen-3beta-ol; la esterificación de este último compuesto convirtiéndolo en el 3-acetato, seguida por bromación con N-bromosuccinimida en CCl_4 , da el 3-acetato del 21-oato metílico de 15alfa-bromo-D-nor-5alfa-16(20)-pregnen-3beta-ol; y el desplazamiento del átomo de bromo con fluoruro de plata en acetonitrilo da por resultado la formación de 3-acetato de 21-oato metílico de 15beta-fluoro-D-nor-5alfa-16(20)-pregnen-3beta-ol. La solvólisis del grupo 3-acetato en metanol, en presencia de eterato de trifluoruro bórico, seguida por oxidación de la función 3-hidroxi con ácido crómico, da el 21-oato metílico de 15beta-fluoro-D-nor-5alfa-16(20)-pregnen-3-ona. La

283.961

- conversión de este último compuesto en el 3-etilen-cetal con etilenglicol en benceno bajo catálisis ácida, seguida por reducción con hidruro de litio-aluminio en tetrahydrofurano a 0°C, acetilación del producto resultante con anhídrido acético en piridina y, por último, decetilización por tratamiento con ácido acético acuoso caliente, da un intermediario clave, el 21-acetato de 15beta-fluoro-D-nor-5alfa-16(20)-pregnen-21-ol-3-ona. La oxidación de este último compuesto con óxido-peróxido de N-metil morfolina en presencia de tetróxido de ósmio da el 21-acetato de 15beta-fluoro-D-nor-5alfa-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona, que puede ser convertido en el análogo delta^{1,4} por bromación en dioxano con 2 equivalentes molares de bromo, para obtener el derivado 2,4-dibromo, y deshidrobromación consecutiva en dimetilformamida en presencia de bromuro lítico y carbonato cálcico, para obtener el 21-acetato de 15beta-fluoro-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona. La hidroxilación con Curvularia lunata en la posición 11beta da el acetato de 15beta-fluoro-D-nor-prednisolona.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

A continuación se exponen algunas otras conversiones típicas con las cuales se han vuelto accesibles D-nor-esteroides que son, o bien terapéuticamente activos de por sí, o bien valiosos como intermediarios.

25. Por ejemplo, la D-nor-aldosterona puede ser

283961

- derivada de la D-nor-4-pregnen-21-ol-3,20-diona, la cual, a su vez, puede obtenerse por hidrólisis de su éster 21-acetato (el compuesto del ejemplo 39 que se expone más adelante) por medio de carbonato potásico, según el procedimiento del ejemplo 40H. Para obtener la D-nor-aldosterona, puede introducirse primeramente un grupo 11beta-hidroxilo en la D-nor-4-pregnen-21-ol-3,20-diona por medio del microorganismo Curvularia lunata, seguido por tratamiento de la D-nor-4-pregnen-11beta,21-diol-3,20-diona resultante (= D-
10. -nor-corticosterona) con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico en benceno, con lo que se forma el derivado 3,20-bis-etilen-cetálico, que puede primeramente acetilarse en C-21 por medio de anhídrido acético en piridina y luego esterificarse en C-11 por medio de cloruro de nitrosilo
 15. en piridina, para formar un intermediario clave, el 3,20-bis-etilencetal del 21-acetato de 11-nitrito de D-nor-4-pregnen-11beta,21-diol-3,20-diona. La fotólisis de este último compuesto en solución toluénica por irradiación con luz ultravioleta según los procedimientos expuestos por
 20. Barton y Beaton en J. Am. Chem. Soc. 83, 750 (1961) da el 3,20-bis-etilencetal del 21-acetato de 18-oximino-D-nor-4-pregnen-11beta,21-diol-3,20-diona, que, cuando se trata con ácido nitroso, proporciona el derivado 3,20-bis-etilencetálico del 21-acetato de 18-oxo-D-nor-4-pregnen-11beta-21-
 25. -diol-3,20-diona, que por tratamiento con ácido acético acuoso

283961

- al 90% da el acetato de D-nor-aldosterona en su forma hemiacetálica, o sea el 21-acetato de 11beta,18-óxido-D-nor-4-pregnen-18,21-diol-3,20-diona. El acetato de D-nor-aldosterona posee propiedades minero-corticoides y es útil, por lo tanto, en el tratamiento de afecciones tales como la enfermedad de Addison.

- Las D-nor-16-espirolactonas esteroides, que son útiles como agentes antialdosterónicos y diuréticos, pueden prepararse también en esencia según procedimientos conocidos en la química de los esteroides. Así, la 16alfa-etinil-D-nor-testosterona puede ser convertida en el derivado 3-etilencetal-delta⁵ de la manera ordinaria, y este último ser convertido en el reactivo Grignard acetilénico por cambio con bromuro de metil-magnesio. El tratamiento con anhídrido carbónico del compuesto Grignard así obtenido da origen al ácido 3-etilendioxi-16beta-hidroxi-D-nor-5-androsten-16alfa-il-propiónico. La hidrogenación selectiva del enlace triple con un equivalente de hidrógeno, seguida por tratamiento del producto bruto con ácido mineral, da la lactona del ácido beta-(3-ceto-16beta-hidroxi-D-nor-4-androsten-16alfa-il)-propenónico. La hidrogenación selectiva del enlace doble de la cadena lateral con un equivalente de hidrógeno da la lactona del ácido beta-(3-ceto-16beta-hidroxi-D-nor-4-androsten-16alfa-il)-propiónico. Este último compues-

283961

- to puede ser convertido por deshidrogenación en el análogo 6-dehidro mediante el uso de cloranilo, y subsiguientemente puede añadirse ácido tioacético al sistema 3-ceto-4,6-diénico para constituir la lactona del ácido beta-(7alfa-tioacetoxi-3-ceto-16beta-hidroxi-D-nor-4-androsten-16alfa-il)-propiónico. Los derivados 15alfa (16alfa)-cetálicos y acetálicos de los D-nor-15alfa-hidroxi-corticoides, que son agentes antiinflamatorios muy poderosos, pueden prepararse a partir de los últimos por métodos convencionales. Así, el tratamiento de la D-nor-1,4-pregnadien-11beta,15alfa,16alfa,21-tetrol-3,20-diona con acetona en presencia de ácido p-toluen-sulfónico da la 15alfa(16alfa)-acetonida correspondiente.

- Los derivados 16alfa(21)-cetálicos y acetálicos de los D-nor-corticoides pueden prepararse también de la manera ordinaria. Estos compuestos son agentes antiinflamatorios útiles por derecho propio, y resultan también intermediarios útiles para la preparación de otros corticoides de utilidad, como los 21-alquilo inferior-D-nor-corticoides. Por ejemplo, la D-nor-prednisolona da, por tratamiento dimetoxipropano en dimetilformamida en presencia de un ácido fuerte como el ácido p-toluensulfónico, la 16alfa(21)-acetonida de D-nor-prednisolona. Este último compuesto puede alquilarse y la función acetonida hidrolizarse para obtener 21-alquil-D-nor-prednisolona.

283961

- Así, la 16alfa(21)-acetonida de D-nor-prednisolona da, por tratamiento con butóxido potásico seguido por yoduro de metilo, la 16alfa(21)-acetonida de 21-metil-D-nor-prednisolona, la cual puede hidrolizarse con ácido
5. acético acuoso caliente para obtener la 21-metil-D-nor-prednisolona.

- También pueden prepararse, por procedimientos semejantes a los conocidos en la química de los esteroides, derivados 16alfa(20),20(21)-bis-metilendioxi de D-nor-
10. -esteroides que tienen un sistema 16alfa,21-dihidroxi-20-ceto. Dichos derivados son intermediarios útiles para efectuar otras transformaciones de la molécula con plena protección de la sensible cadena lateral dihidroxi-ceto. Subsiguientemente puede hidrolizarse la agrupación bis-
 15. -metilen-dioxi, con regeneración de la cadena lateral corticoide. Por ejemplo, la D-nor-hidrocortisona puede convertirse en su derivado 16alfa(20),20(21)-bis-metilen-dioxi por tratamiento con formaldehído y ácido clorhídrico en cloroformo. El derivado puede condensarse luego con
 20. oxalato de dimetilo en presencia de una base, para obtener el derivado 2-metoxalilo. El tratamiento de este último con yoduro de metilo y una base proporciona el derivado bis-metilen-dioxi de la 2alfa-metil-D-nor-hidrocortisona. La agrupación bis-metilendioxi puede hidrolizarse luego
 25. por calentamiento con ácido fórmico, para obtener la

283981

2alfa-metil-D-nor-hidrocortisona.

Los 21-halógeno-20-ceto-D-nor-esteroides pueden prepararse facilmente a partir de los 21-hidroxi-20-ceto-D-nor-esteroides. El grupo 21-hidroxi puede

5. ser convertido en un éster de sulfonato apropiado, tal como el metansulfonato, y este último ser substituido por un átomo de halógeno mediante tratamiento con un haluro de metal alcalino tal como el cloruro lítico, el bromuro lítico o el yoduro sódico. Para la síntesis
10. de los compuestos 21-fluoro es preferible preparar el compuesto 21-yodo a partir del sulfonato y substituir luego con flúor por tratamiento con fluoruro de plata en acetoni-trilo húmedo. Por ejemplo, la D-nor-desoxicortico-sterona (= D-nor-4-pregnen-21-ol-3,20-diona) puede ser
15. convertida en su 21-metansulfonato con cloruro de metan-sulfonilo en piridina. El tratamiento de este último con yoduro sódico en acetona da la 21-yodo-D-nor-progesterona, que, por tratamiento con fluoruro de plata en acetoni-trilo húmedo, da la 21-fluoro-D-nor-progesterona. De igual
20. modo, la D-nor-prednisolona puede ser convertida en el 21-metansulfonato de D-nor-prednisolona; éste, en 21-yodo-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa-diol-3,20-diona; y éste, por último, en 21-fluoro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa-diol-3,20-diona.

25. También pueden prepararse por procedimientos

283961

- semejantes a los conocidos en la especialidad de los esteroides los esteroides D-nor-3-ceto-4,9(10)-diénicos. Así, la 16alfa-etinil-D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona da, por tratamiento con bromhidrato de bromuro de piridinio en piridina, la 16alfa-etinil-D-nor-4,9(10)-estrandien-16beta-ol-3-ona. Del mismo modo, la 16alfa-cloroetinil-D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona (obtenible a partir de la 3-metoxi-D-nor-2,5(10)-estradien-17-ona por tratamiento con cloroacetiluro de litio seguido por hidrólisis con ácido oxálico) da, por bromación en piridina, la 16alfa-cloroetinil-D-nor-4,9(10)-estradien-16beta-ol-3-ona. Estos compuestos son agentes antifertilizantes muy activos.
- 5.
- 10.

- Pueden obtenerse también con facilidad análogos D-nor de agentes anabólicos conocidos. Así, el tratamiento del acetato de D-nor-testosterona con peróxido de hidrógeno alcalino, seguido por reacetilación, da el correspondiente 4,5-epóxido; este último, por tratamiento con cloruro de hidrógeno en ácido acético, da el acetato de 4-cloro-D-nor-testosterona. Del mismo modo, el acetato de 19-nor-D-nor-testosterona y la 16alfa-metil-D-nor-testosterona pueden convertirse en sus análogos 4-cloro, acetato de 4-cloro-19-nor-D-nor-testosterona y 4-cloro-16alfa-metil-D-nor-testosterona, respectivamente. De manera semejante, pero utilizando una can-
- 15.
- 20.
- 25.

283961

5. tidad pequeña de ácido sulfúrico en ácido acético en vez de cloruro de hidrógeno, pueden obtenerse los correspondientes compuestos 4-hidroxi, el acetato de 4-hidroxi-D-nor-testosterona, el acetato de 4-hidroxi-19-nor-D-nor-testosterona y la 4-hidroxi-16alfa-metil-D-nor-testosterona.

10. Pueden prepararse análogos de la dihidro-D-nor-testosterona de la manera siguiente: puede oxidarse D-nor-5alfa-pregnan-3beta-ol-20-ona con ácido m-cloroperbenzóico para formar el 16-acetato de D-nor-androstan-3beta,16beta-diol. Este último compuesto, cuando se oxida con ácido crómico, da el compuesto 3-ceto, acetato de D-nor-dihidrottestosterona. La condensación de este con formiato de etilo en presencia de una base da la 15. 2-hidroximetilen-D-nor-dihidrottestosterona, que, por hidrogenación sobre catalizador de carbón paladiado, da la 2-alfa-metil-D-nor-dihidrottestosterona.

20. Pueden prepararse derivados 6-metilénicos de D-nor-esteroides a partir de 6-metil-D-nor-4-androsten-3-ona y 6-metil-D-nor-4-pregnen-3-ona. Así, un D-nor-6-metil-3-ceto-4-dehidro-esteroide puede ser convertido en su éter enólico de 3-alquilo, por ejemplo con un ortoformiato de alquilo y el alcohol correspondiente; en presencia de un catalizador de ácido, y dicho éter 25. enólico puede dejarse reaccionar con dióxido de manganeso

283961

activo, recién preparado según el procedimiento de la patente norteamericana 2,980.711, con el resultado de que se forme el esteroide D-nor-6-metilen-3-ceto-4-dehidro deseado. Este último puede ser convertido en el análogo

5. 1-dehidro correspondiente de la manera ordinaria, por ejemplo mediante tratamiento con dicloro-diciano-benzoquinona. Así, el 21-acetato de 6alfa-metil-D-nor-hidrocortisona da, por tratamiento con ortoformiato de etilo, etanol y ácido p-toluensulfónico en dioxano, el éter
10. enólico de 3-etilo, o sea el 21-acetato de 3-etoxi-6-metil-D-nor-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-20-ona. La reacción de este último compuesto con dióxido de manganeso activo en benceno da por resultado la formación del 21-acetato de 6-metilen-D-nor-hidrocortisona. La deshidro-
15. genación con un equivalente de dicloro-diciano-benzoquinona en dioxano da el 21-acetato de 6-metilen-D-nor-prednisolona.

Los ésteres de los D-nor-esteroides pueden prepararse según las técnicas convencionales. Así, pueden

20. prepararse ésteres de alcoilo inferior haciendo reaccionar el compuesto hidroxil correspondiente con piridina y un anhídrido de ácido. Por ejemplo, la D-nor-testosterona, la D-nor-estrona y la D-nor-prednisolona dan, por reacción con anhídrido acético en piridina, los ésteres de acetato
25. correspondientes, o sea el 16-acetato de D-nor-testosterona,

283961

el 3-acetato de D-nor-estrone y el 21-acetato de D-nor-prednisolona, respectivamente. Substituyendo con otros anhídridos de ácido alcanoico inferior, tales como el anhídrido propiónico o el anhídrido caproico, se obtienen los correspondientes ésteres de propionato o caproato.

5. Para esterificar un grupo 11beta y/o un 16alfa-hidroxi en compuestos tales como la 16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona y el 21-acetato de D-nor-prednisolona, se puede usar el ácido esterificante en presencia de anhídrido de ácido trifluoroacético, o del anhídrido del ácido esterificante en presencia de catalizador de ácidos fuertes, como el ácido p-toluensulfónico. Por ejemplo, la 16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona y el 21-acetato de D-nor-prednisolona dan, por tratamiento con ácido acético en presencia de anhídrido trifluoroacético, la 16alfa-acetoxi-D-nor-progesterona y el triacetato de D-nor-prednisolona, respectivamente.

Otros 21-ésteres de los 21-hidroxi-D-nor-pregnanos pueden prepararse por métodos conocidos. Así, los D-nor-pregnanos tales como la D-nor-prednisolona y la D-nor-prednisona dan por reacción en piridina con un anhídrido de ácido dicarboxílico tal como el anhídrido succínico o al ftálico, o con haluros ácidos de ácidos aril-carboxílicos tales como el cloruro de benzoilo, los 21-ésteres co-

25.

283961

respondientes, o sea el 21-succinato, el 21-ftalato o el 21-benzoato, respectivamente, de la D-nor-prednisolona y la D-nor-prednisona. También pueden prepararse, utilizando técnicas conocidas, 21-ésteres de ácido inorgánico de

5. 21-hidroxi-D-nor-pregnanos. Por ejemplo, puede convertirse la D-nor-prednisolona en su 21-yoduro pasando por el 21-metansulfonato o el 21-p-toluensulfonato, seguido por tratamiento con dihidrofosfato argéntico, de modo análogo a lo indicado en "Chemistry and Industry", página 1260 (1958).
10. Cabe emplear también otras técnicas conocidas. Puede entonces formarse convenientemente una sal alcalinometálica del 21-fosfato, tal como la sal disódica, por ejemplo mediante reacción del éster fosfático con hidróxido sódico, para obtener el 21-fosfato disódico de D-nor-prednisona.
15. Alternativamente, el tratamiento de un 21-hidroxi-D-nor-pregnano, por ejemplo la D-nor-prednisolona, en piridina con un complejo de piridina y trióxido de azufre, seguido por tratamiento con hidróxido potásico según métodos conocidos en la especialidad, da la correspondiente sal potásica del éster sulfático, por ejemplo el 21-sulfato potásico de D-nor-prednisolona, que, después de neutralización con un ácido como el clorhídrico, da el éster sulfático, por ejemplo el 21-sulfato de D-nor-prednisolona.

Los más importantes de los D-nor-esteroides ob-

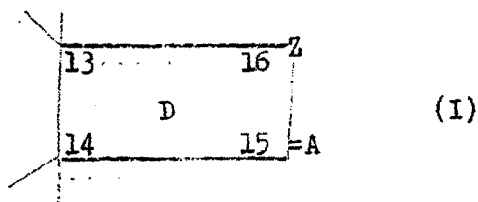
25. tenidos por las ulteriores transformaciones que aquí se han expuesto de los productos inmediatos de fotólisis según este

283961

invento, se caracterizan en esencia por la siguiente estructura del anillo D:

5.

10.



15.

donde

20.

A representa dos átomos de hidrógeno, un radical de alquileo inferior, un átomo de hidrógeno y un grupo de alquilo inferior (alfa o beta), un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno (alfa o beta), o un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxil (de preferencia alfa), que puede estar esterificado, y

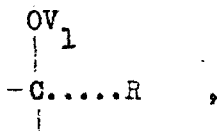
25.

Z representa una de las agrupaciones siguientes:

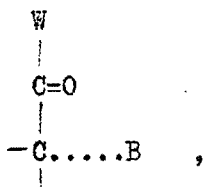
283961



5.



10.



15. en las que

B es un átomo de hidrógeno o el grupo OV_2 ,

R es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo que puede estar insaturado y/o sustituido (en particular un radical de

20.

alquilo inferior, alqueno inferior, etinilo, beta-cloro-etinilo o propinilo) y

W es un grupo metilo, que a su vez puede estar sustituido por un átomo de halógeno, o por el grupo OV_3 , o por el grupo OV_3 más

25.

un radical de alquilo inferior, en tanto que,

V_1 , V_2 y V_3 significan cada uno un átomo de

283961

- hidrógeno o un grupo acilo, derivándose el grupo acilo, de preferencia, de un ácido carboxílico con 8 átomos de carbono a lo sumo o (particularmente en el caso de V_3) de un ácido inorgánico como el ácido sulfúrico o el fósforico;
5. incluidas las espirolactonas en las que el radical hidrocarburo R es idéntico a la porción hidrocarburo de V_1 ; e incluidos los derivados 20(20)-alquilendioxi de dichos D-nor-esteroides, los derivados 15alfa(16alfa)-alquilendioxi de aquellos de dichos D-nor-esteroides en los que A = (H, alfa-OH) y B = OH, y los derivados 16alfa(21)-alquilendioxi y 16alfa(20),-20(21)-bis-alquilendioxi de aquellos de dichos D-nor-esteroides en los que B = OH y W = CH_2OH .
10. La expresión "grupos acilo", tal como se ha usado en lo que precede y tal como se usa más adelante, se entiende que incluye cualquier radical de ácido inorgánico u orgánico. Entre los ácidos inorgánicos, como se ha mencionado, se prefieren el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico;
15. entre los ácidos orgánicos, los que tienen 8 átomos de carbono a lo sumo, o sea los ácidos alcanoicos inferiores tales como el ácido fórmico, el acético, el propiónico y el butílico, lo mismo que los ácidos aromáticos como el benzoico y el toluico; se incluyen también los ácidos bicarboxílicos como el ácido maleico, el succínico y el ftálico.
- 20.
- 25.

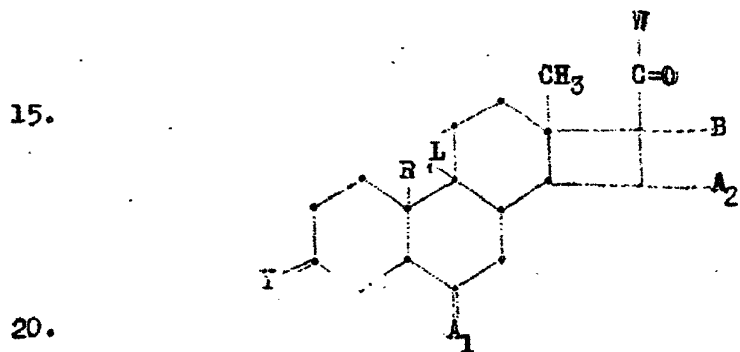
283961

Con la expresión "acilo" se quiere comprender además los radicales de ácidos polivalentes que por una parte se unen al núcleo D-nor-esteroide por medio de un enlace estérico y por otra parte se neutralizan por formación de una sal, por ejemplo

5. una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. Ejemplos de tales radicales son el radical de hemisuccinato sódico, de hidrofosfato sódico o de fosfato disódico y el radical de sulfato sódico.

10. Con la expresión "radicales de hidrocarburo inferior" (grupos alquilo, alquileo y alqueniilo), tal como aquí se usa, se significan radicales o grupos, respectivamente, con cuatro átomos de carbono a lo sumo.

Los D-nor-pregnanos previstos de la estructura I son los de la fórmula general II



(II)

donde

283961

- A_1 y A_2 representan cada una de las agrupaciones siguientes: dos átomos de hidrógeno, un radical de alquileo inferior, un átomo de hidrógeno y un grupo de alquilo inferior (alfa o beta), un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno (alfa o beta), o un átomo de hidrógeno más un grupo hidroxilo, que puede estar esterificado;
5. L^- representa un enlace doble $\delta^{9(11)}$, un grupo 9,11-epoxi o una de las agrupaciones 9alfa-H,11-(H,H), 9alfa-H,11-(H,OH), 9alfa-H,11-O, 9alfa-halógeno,11-O, 9alfa-halógeno,11-(H,beta-OH) y 9alfa-halógeno,11-(H,halógeno);
10. R' es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
15. Y es un grupo ceto o la agrupación (H,OV_4) ;
 B y W tienen el significado expuesto antes y
20. V_4 tiene el significado expuesto antes para V_1, V_2 y V_3 ;
incluidos los análogos $\delta^4, \delta^{1,4}, \delta^{4,6}, \delta^{1,4,6}$ y $\delta^{1,5}$ de aquellos de dichos compuestos en los que Y representa el grupo ceto, así como los análogos δ^5 de aquellos
25. de dichos compuestos en los que Y representa la agrupación

283961

(H,OV₄); e incluidos los derivados 15alfa(16 alfa)-alquilidendioxi de aquellos de dichos compuestos en los que A₂ = (H, alfa-OH) y B = OH, así como los derivados 16alfa(21)-alquilidendioxi de aquellos de dichos compuestos en los que B = OH y

5. W = CH₂OH.

Representantes destacados de aquellos de los derivados D-nor-pregnánicos de la fórmula general II que no contienen función oxígeno en posición 21 ("21-desoxi-D-nor-pregnanos") son los siguientes:

10. - la D-nor-progesterona (= D-nor-4-pregnea-3,20-diona),
- la 16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona y sus 16-ésteres con ácidos alcohoicos inferiores,
- la 15-metilen-16alfa-hidroxi-D-nor-progesterona,
- la 15-metilen-16alfa-acetoxi-D-nor-progesterona,
15. - la 9alfa,11beta-dicloro-D-nor-progesterona,
- la 9alfa,11beta-dicloro-16alfa-acetoxi-D-nor-progesterona,
- la 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-D-nor-progesterona,
- la 6alfa-metil-16alfa-acetoxi-D-nor-progesterona y
- la 21-fluoro-D-nor-progesterona.

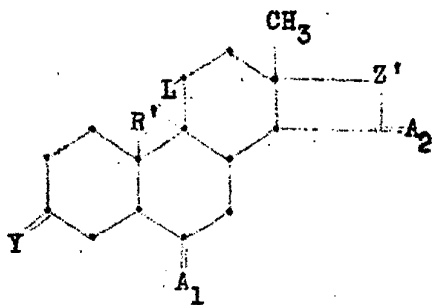
20. Representantes destacados de los derivados D-nor-pregnánicos de la fórmula general II que contienen en posición 21 un grupo hidroxilo que pueda estar esterificado ("D-nor-pregnanos 21-oxigenados") son los siguientes:

283961

- la D-nor-corticosterona (= D-nor-4-pregnen-11beta-,21-diol-3,20-diona),
- la D-nor-desoxi-corticosterona (= D-nor-4-pregnen-21-ol-3,20-diona),
- 5. - la D-nor-prednisona,
- la D-nor-prednisolona
- y los análogos 6(alfa y beta)-metilo, 6(alfa y beta)-fluoro, 15-metileno y 15(alfa y beta)-metilo de dichos compuestos, lo mismo que los derivados 9alfa-halógeno de todos estos compuestos,
- 10. - como:
 - la 9alfa-fluoro-D-nor-prednisona,
 - la 9alfa-fluoro-D-nor-prednisolona,
 - la 15-metilen-D-nor-prednisolona,
 - la 9alfa,11beta-dicloro-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-
- 15. -diol-3,20-diona,
 - la 15 alfa-metil-D-nor-prednisona,
 - la 9alfa-fluoro-15alfa-metil-D-nor-prednisona,
 - la 6alfa-metil-D-nor-prednisolona,
 - la 6alfa,15alfa-dimetil-D-nor-prednisona,
- 20. - la 6alfa-fluoro-D-nor-prednisolona y
- D-nor-1,5-pregnadien-11beta,21-diol-3,20-diona.

Derivados preferidos D-nor-androestánicos y D-nor-estránicos que tienen la estructura I son los de la fórmula general III

283961



(III) ,

5.

donde

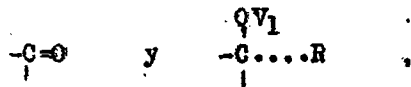
A₁, A₂, L, R' e Y tienen el significado

expuesto antes y

10.

Z'

representa una de las agrupaciones



donde R y V₁ tienen el significado expuesto antes;

15.

con inclusión de los análogos delta⁴, delta^{1,4}, delta^{4,6}

y delta^{1,4,6} de aquellos de dichos compuestos en los que

Y representa el grupo ceto, y con inclusión de los análogos

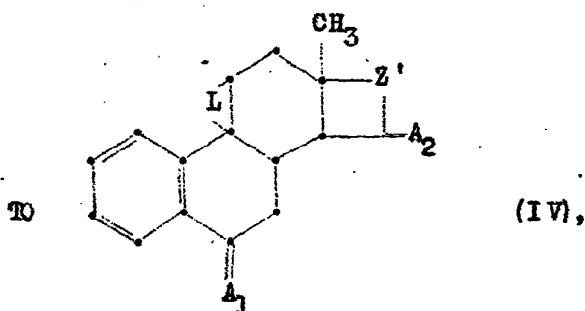
delta⁵ de aquellos de dichos compuestos en los que

Y representa la agrupación (H,OV₄).

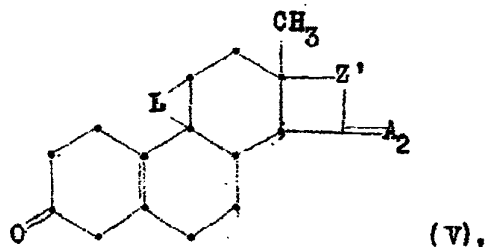
283961

Otros derivados preferidos D-nor-estránicos que tienen la estructura I son los que corresponden a una de las fórmulas generales IV y V

5.



10.



15. donde

A_1 , A_2 , L y Z' tienen el significado expuesto antes y

F tiene el mismo significado que V_4 o es un grupo alquilo inferior;

20. con inclusión de los éteres que se derivan de la forma

283961

tautómera 3-enólica de los compuestos conformes a la fórmula general V (derivados 3-alcoxi-2,5(10)-estradiénicos).

Representantes destacados de los derivados

5. D-nor-androstánicos comprendidos por la fórmula general III son los siguientes:

- la D-nor-testosterona (= D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona) y su 16-acetato,
- el D-nor-5alfa-androstan-3beta,16beta-diol,

10.

- la D-nor-5alfa-androstan-3alfa-ol-16-ona,
- la D-nor-5alfa-androstan-3,16-diona y sus análogos delta⁴ y delta^{1,4},
- la 16alfa-etinil-D-nor-testosterona,
- la 16alfa-etinil-D-nor-1,4-androstadien-16beta-ol-

15.

- 3-ona,
- la 16alfa-metil-D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona,
- la 16alfa-(cloro-etinil)-D-nor-testosterona y
- la 4-cloro-D-nor-testosterona.

Representantes destacados de los derivados

20. D-nor-estránicos comprendidos por la fórmula general III y conformes a las fórmulas generales IV y V son los siguientes:

- la D-nor-estrona (= D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3-ol-16-ona),

25.

- el éter 3-metílico de la D-nor-estrona,

283961

- el D-nor-estradiol (= D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3-16beta-diol);
- el 16alfa-etinil-D-nor-estradiol,
- la D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona,
- 5. - la D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona (= D-nor-16-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona),
- la D-nor-4-estren-3,16-diona,
- la 16alfa-metil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona,
- la 16alfa-etinil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona,
- 10. - la 16alfa-(cloro-etinil)-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona y
- la 16alfa-etinil-D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona.

Los productos inmediatos del procedimiento fotolítico de este invento son útiles principalmente como intermediarios en la preparación de análogos D-nor de esteroides conocidos y de otros D-nor-esteroides desconocidos. Sin embargo, se ha descubierto además que algunos representantes de los mencionados productos inmediatos de fotólisis poseen también actividad fisiológica interesante. Así, por ejemplo, se ha comprobado que el 3beta-hidroxi-16beta-carboxi-
15. -D-nor-androstano da lugar a manifestaciones a la vez
20. estrógenas y andrógenas en los animales pequeños.

Los análogos D-nor de esteroides conocidos que, conforme a este invento, pueden prepararse por ulterior transformación de los mencionados productos inmediatos de
25. fotólisis, muestran por lo general una actividad fisioló-

283961

gica que corresponde cualitativamente a la del respectivo compuesto con anillo D de cinco miembros.

En particular, los 21-desoxi-D-nor-pregnanos, por ejemplo, comprendidos en la fórmula general II poseen actividad progestativa y en virtud de ello pueden usarse de manera semejante y para aliviar los mismos trastornos que los agentes progestativos conocidos, tales como la progesterona, la etisterona (= 17alfa-etinil-testosterona) y compuestos similares. Además, ciertos compuestos de esta clase, como las 9alfa,11beta-dihalogeno-21-fluoro-16alfa-10. hidroxi-D-nor-progesteronas, poseen actividad antiinflamatoria.

Los 20-ceto-D-nor-pregnanos comprendidos en la fórmula general II, con una función oxígeno en posición 11. (excepto los derivados 11alfa-hidroxi-pregnánicos, que son valiosos principalmente como intermediarios) y que también poseen por lo menos un grupo hidroxilo en las posiciones 16alfa y 21 y los correspondientes compuestos 9alfa,11beta-dihalógeno, muestran actividad cortical. Además, 20. algunos de estos compuestos, por ejemplo los derivados 16alfa,21-dihidroxi-D-nor-pregnánicos y compuestos como la 1(2)-dehidro-6alfa-metil-9alfa-fluoro-11beta,16alfa-dihidroxi-D-nor-progesterona, poseen actividad antiinflamatoria y pueden usarse cualitativamente del mismo modo 25. que se usan los corticoesteroides conocidos, como la prednisona y la prednisolona.

283961

Los D-nor-estrano conformes a la fórmula general IV poseen propiedades hipocolesterólicas.

Los derivados D-nor-androstánicos conformes a la fórmula general III son en su mayor parte agentes anabólicos

5. que poseen una gran relación de actividad anabólica respecto a actividad andrógena. Esta gran relación hace valiosos a estos derivados D-nor-androstánicos, ejemplificados por la D-nor-testosterona y la 16alfa-metil-D-nor-testosterona y sus análogos 1-dehidro, en el tratamiento

10. de los trastornos geriátricos, el desequilibrio metabólico de los niños, los estados de debilidad y asimismo la terapia postoperatoria. Pueden usarse con ventaja en preparaciones farmacéuticas en lugar de los agentes anabólico-androgénicos conocidos.

15. Por otra parte, la 16alfa-etinil-D-nor-testosterona posee propiedades progestativas y antifertilizantes.

La 16alfa-etinil-19-nor-D-nor-testosterona y la 16alfa-etinil-D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona son también agentes antifertilizantes; mientras que la D-nor-androsterona (= D-nor-androstan-3alfa-ol-16-ona) posee propiedades

20. hipocolesterólicas y puede usarse por lo tanto en el tratamiento de las afecciones degenerativas como la aterosclerosis. Otros derivados D-nor-androstánicos saturados

en el anillo 3-hidroxi-A y los éteres enólicos, antes

25. mencionados, de compuestos de la fórmula general V son va-

283961

lidos principalmente como intermediarios.

- Los compuestos de este invento cuyo grupo hidroxilo está esterificado, o cuyos grupos hidroxilo están esterificados, por una parte tienen importancia a causa de que dichos grupos estéricos protegen los grupos hidroxilo en cuestión en una posible reacción ulterior del compuesto respectivo; por otra parte, los ésteres de aquellos de los compuestos del invento que son terapéuticamente activos resultan útiles porque su actividad terapéutica tiene por lo general mayor duración que la del correspondiente D-nor-esteroide con grupo hidroxilo libre. Además, las sales de metal alcalino y de metal alcalinotérreo de aquellos de dichos ésteres cuyo radical acilo se deriva de ácidos polivalentes como los ácidos dicarboxílicos, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico, tienen por lo general la ventaja suplementaria de ser solubles en agua.

- Como ya se ha dicho antes, el procedimiento de fotólisis según este invento no se limita a los compuestos de partida con estructura esteroide, sino que es aplicable a la contracción de cualquier alfa-diazo-ciclopentanona trans-fundida, sea cual sea la estructura de la parte restante de su molécula, para formar el correspondiente ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundido o sus derivados funcionales.

- En los compuestos de partida, el anillo de cinco miembros que contiene la agrupación alfa-diazo-ceto puede estar trans-fundido a un anillo isocarbocíclico o a un anillo heterocíclico, y el anillo al que está fundido puede a su vez unirse por fusión a otros anillos. Si el
5. anillo trans-fundido al anillo de cinco miembros es heterocíclico, los heteroátomos pueden ser átomos de oxígeno, de azufre, de nitrógeno u otros. Además, el anillo trans-fundido al anillo de cinco miembros, y cualquier anillo
10. fundido al mencionado anillo fundido, puede substituirse de cualquier manera arbitraria, con la única condición de que por lo menos el anillo que está trans-fundido al anillo de cinco miembros no debe ser destruido por la radiación aplicada para la contracción del anillo.
15. Los compuestos de partida de alfa-diazo-ciclo-pentanona trans-fundida son asequibles tal como se ha expuesto antes para los 16-diazo-17-ceto-esteroides, y en particular expuesto en los ejemplos 1 y, en cuanto es aplicable, 2 que figuran más adelante. La fotólisis
20. de dichos compuestos de partida proporciona los respectivos derivados de ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundido, o sus derivados funcionales, como los ésteres y las amidas. Así, por ejemplo, mediante fotólisis de una alfa-diazo-trans-hexahidroindan-1-ona en un medio orgánico acuoso
25. se obtiene el ácido trans-hexahidro-2,3-benzo-ciclobutan-carboxílico.

283961

Ciertos derivados ciclobuténicos conocidos son fisiológicamente activos, como es el caso de algunos derivados del ácido beta-ciclobutil-propiónico, que son antibacterianos. El procedimiento de este invento hace asequibles los análogos trans-fundidos de estos compuestos de interés terapéutico si, a continuación de la fotólisis, se une al anillo ciclobuténico una cadena lateral apropiada. Tal estructuración puede lograrse por medios conocidos.

5. Los ejemplos que siguen ilustran con más detalle procedimientos preferidos para la preparación de representantes importantes de la clase de compuestos a que se refiere este invento.

EJEMPLO 1.

15. Método general para preparar alfa-diazo-ciclopentanonas trans-fundidas

20. Se disuelve 1 mol de potasio en 1 litro aproximadamente de butanol terciario anhidro. Se agita y se añade una solución de 1 mol de la ciclopentanona trans-fundida en cuestión. Se prosigue la agitación y se añade a gotas 1 mol de nitrito de isocumilo. Se agita la mezcla reaccional durante varias horas y luego se la vierte en agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y se desecha el extracto. Se acidifica la fase acuosa y se la extrae con éter. Se enfrían y secan los extractos etéreos y se

25.

283961

evapora hasta obtener un residuo constituido por el derivado alfa-oximino de la ciclopentanona trans-fundida empleada.

5. Se disuelve 1 mol de la alfa-oximino-cetona anterior en un exceso de solución acuosa de hidróxido potásico. Se enfría hasta 5°C y se añade un exceso de cloramina en éter. Se agita durante varias horas y luego se separa la capa etérea, de color amarillo. Se repite el tratamiento de la fase acuosa con solución etérea de cloramina. Se combinan las soluciones etéreas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora hasta obtener un residuo constituido por el derivado alfa-diczo bruto de la ciclopentanona trans-fundida empleada.
- 10.

15.

EJEMPLO 2.

Método general para proteger los grupos metilénicos reactivos en la preparación de compuestos de partida (tomando el ejemplo de un compuesto de partida con estructura

20. 4-androsten-3,11,17-triónica)

Durante 5 1/2 horas se calienta una solución de 1 g de 4-androsten-3,11,17-triona y 15 mg de ácido p-toluensulfónico en 16 cc de 2-metil-2-etil-1,3-dioxolano puro, de modo que se elimine despacio un destilado por medio de una columna de fraccionamiento unida al recipiente

25. de la reacción. Se desecha el destilado total, de unos

- 10 cc. La mezcla reaccional restante se enfría, se diluye con benceno, se lava primeramente con solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico y luego con agua, se seca sobre sulfato magnésico y luego se concentra bajo presión reducida hasta obtener un residuo. Se cristaliza este residuo en metanol que contiene una gota de piridina, y se obtiene así el 3-etilencetal de 4-andrósten-3,11,17-triona.

- De manera semejante, pueden protegerse otros grupos metilénicos reactivos por cetalización selectiva del grupo ceto activante; por ejemplo, el grupo metilénico reactivo de la 4-andrósten-11beta-ol-3,17-diona, por reacción con 2-metil-2-etil-1,3-dioxolano del modo antes indicado, con lo que se obtiene el 3-etilencetal de 4-andrósten-11beta-ol-3,17-diona.

15.

EJEMPLO 3.

Método general para preparar derivados de ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundidos a partir de derivados de alfa-diazo-ciclopentanona trans-fundida

20. Para preparar un ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundido, se irradia una solución al 5% de la alfa-diazo-ciclopentanona correspondiente en dioxano/agua (4:1) con una fuente de luz ultravioleta de escasa energía. Cuando ha cesado el desprendimiento de nitrógeno elemental,
25. se concentra la solución hasta un tercio aproximadamente de su volumen. Se diluye el concentrado con agua, se añade exceso de álcali y se extrae con cloruro de metileno. Se dese-

283961

chan los extractos, se acidifica la fase acuosa y se extrae esta con éter. Se seca la solución etérea y se la evapora hasta obtener un residuo, constituido por el ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundido bruto.

5. Para preparar los correspondientes ésteres de ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundidos, la fotólisis puede efectuarse en solución de dioxano alcohólica, en lugar de acuosa, y el alcohol se elige de acuerdo con el éster que se desea, así por ejemplo metanol, etanol u otros alcoholes alifáticos si se desea, respectivamente, éster metílico, éster etílico u otros ésteres alifáticos. El éster respectivo de ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundido se aísla luego por dilución de la mezcla reaccional y extracción.
- 10.

15. Pueden obtenerse también ésteres de ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundido preparando primeramente el correspondiente ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundido libre, del modo que se ha expuesto antes, y esterificando luego este último según técnicas convencionales, por ejemplo con diazometano.

20. De manera semejante, como se ha expuesto antes para la preparación directa de ésteres de ácido ciclobutan-carboxílico trans-fundido, pueden obtenerse directamente otros derivados funcionales de ácidos ciclobutan-carboxílicos trans-fundidos por fotólisis en un disolvente que

283961

contenga, por ejemplo, amoníaco, una amina alifática primaria o secundaria, piperidina, piridina, pirrolidina o morfolina.

5. EJEMPLO 4.

16-diazo-androstan-3-beta-ol-17-ona

10. Se disuelven 28,4 g de potasio en 1 litro de butanol terciario seco. Se añaden 28 g de androstan-3beta-ol-17-ona y se agita enérgicamente durante una hora. Se añaden 20 cc de nitrito de isoamilo y se prosigue la agitación durante 8 horas. Se añaden otros 20 cc de nitrito de isoamilo y se agita durante la noche. Se agrega un volumen igual de agua y se acidifica con ácido clorhídrico 3-n. Se extrae a fondo con éter, se lava la solución etérea con solución de carbonato potásico y luego se la extrae a fondo con solución de hidróxido potásico 0,5-n. Se calienta el extracto alcalino para eliminar el éter y luego se enfría y se filtra. Se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico 3-n, se recoge en un filtro el precipitado, 15. la 16-oximino-androstan-3beta-ol-17-ona, y se la seca. 20. Rendimiento = 24,9 g; punto de fusión =222-223°C.

Se disuelven 2,5 g de hidróxido sódico en 400 cc de agua contenidos en un matraz de tres litros. Se enfría con hielo y, mientras se agita, se añaden 9,5 g de 16-oximino-an-

283961

- drostan-3beta-ol-17-ona. Luego se añaden 50 cc de solución destilada de cloramina-éter (preparada según "Inorganic Synthesis" vol. 1, página 59, 1939) y 800 cc de éter. Se agita durante 12 horas y se decanta la capa etérea, de color amarillo. Se repite el tratamiento con cloramina y éter permitiendo que la mezcla reaccional alcance la temperatura ambiente. Se decanta otra vez la capa etérea y se la combina con la capa etérea decantada antes. Se lava la solución etérea combinada, varias veces, con porciones de 800 cc de agua; luego se seca y se evapora hasta lograr un residuo constituido por 7,5 g de 16-diazo-androstan-3beta-ol-17-ona, de punto de fusión = 170-173°C; después de purificar por recristalización en metanol, el punto de fusión es de 176-177,5°C (descomposición% $[\alpha]_D^{25}$ - 119,5° (c = 0,896).

15.

EJEMPLO 5.

Preparación análoga de otros 16-diazo-17-ceto-esteroides

- En analogía con el procedimiento expuesto en el ejemplo 4, otros 16-diazo-17-ceto-esteroides, tales como los compuestos generadores reseñados en la tabla I que sigue, dan los correspondientes derivados 16-diazo pasando por compuestos preliminares 16-oximinados; estos derivados 16-diazo son útiles como compuestos de partida para el procedimiento de fotólisis según el invento.

25.

283961

Debe entenderse que en los casos en que el grupo 3-ceto del compuesto generador 16-insustituído ha sido catalizado antes de la oximinación, debe eliminarse por hidrólisis la porción cetálica si se ha de llegar a los compuestos preliminares 16-oximino expuestos en la tabla I. Ello puede realizarse según el método general siguiente: A 1 g del 3-etilencetal, previamente obtenido, del respectivo 16-oximino-esteroide, se añaden unos 20 cc de ácido acético acuoso al 20% y la mezcla obtenida se calienta en un baño de vapor durante una hora. Luego se enfría, se diluye con agua y se filtra el precipitado resultante, constituido por el respectivo 16-oximino-esteroide con grupo 3-ceto libre.

TABLA I

15.

Compuesto generador 16-insustituído	Compuesto preliminar 16-oximino	Producto 16-diazo (compuesto de partida para la fotólisis según el invento)
20. <u>A</u> : Androstan-3alfa-ol-17-ona	16-oximino-androstan-3alfa-ol-17-ona	16-diazo-androstan-3alfa-ol-17-ona
<u>B</u> : 3-etilencetal de la androstan-3,17-diona	16-oximino-androstan-3,17-diona	16-diazo-androstan-3,17-diona
25. <u>C</u> : 3-etilencetal de la 4-androsten-3,17-diona	16-oximino-4-androsten-3,17-diona	16-diazo-4-androsten-3,17-diona

283961

	Compuesto genera- dor 16-insustituído	Compuesto prelimi- nar 16-oximino	Producto 16-diazo (compuesto de partida para la fotólisis según el invento)
5.			
	<u>D:</u> 5-androsten-3beta- -ol-17-ona	16-oximino-5-an- drosten-3beta-ol- -17-ona	16-diazo-5-an- drosten-3beta- -ol-17-ona
10.	<u>E:</u> 3-etilacetato de la 4-androsten-3, 11,17-triona	16-oximino-4-an- drosten-3,11,17- -triona	16-diazo-4-an- drosten-3,11,17- -triona
	<u>F:</u> 4-androsten-11beta- -ol-3,17-diona	16-oximino-4-an- drosten-11beta- -ol-3,17-diona	16-diazo-4-an- drosten-11beta- -ol-3,17-diona
15.	<u>G:</u> 1,4 androstadien- 3,11,17-triona	16-oximino-1,4- androstadien-3, 11,17-triona	16-diazo-1,4-an- drostadien-3,11, 17-triona
	<u>H:</u> 1,4-androstadien- 11beta-ol-3,17- -diona	16-oximino-1,4- androstadien- -11beta-ol-3,17- -diona	16-diazo-1,4- -androstadien- -11beta-ol-3,17- -diona
20.	<u>I:</u> éter metílico de estrona	éter metílico de 16-oximino-estro- na	éter metílico de 16-diazo-estrona
25.	<u>J:</u> 1,4,9(11)-androta- trien-3,17-diona	16-oximino-1,4,9 (11)-androstatrien- -3,17-diona	16-diazo-1,4,9(11) androstatrien-3, 17-diona

283961

	Compuesto generador 16-insubstituido	Compuesto prelimi- nar 16-oximino	Producto 16-diazo (compuesto de partida para la fotólisis según el invento)
5.			
	<u>K:</u> 9alfa-fluoro-1,4- -androstadien-3, 11,17-triona	16-oximino-9alfa- fluoro-1,4-andros- tadien-3,11,17- -triona	16-diazo-9alfa- fluoro-1,4-andros- tadien-3,11,17- -triona
10.	<u>L:</u> 9alfa-cloro-1,4- -androstadien-3, 11,17-triona	16-oximino-9alfa- -cloro-1,4-andros- tadien-3,11,17- -triona	16-diazo-9alfa- cloro-1,4-andros- tadien-3,11,17- -triona
15.	<u>M:</u> 6alfa-metil-1,4- -androstadien-3, 11,17-triona	16-oximino-6alfa- -metil-1,4-andros- tadien-3,11,17- -triona	16-diazo-6alfa- metil-1,4-andros- tadien-3,11,17- -triona
	<u>N:</u> 6alfa-fluoro-1,4- -androstadien-3, 11,17-triona	16-oximino-6alfa- -fluoro-1,4-andros- tadien-3,11,17- -triona	16-diazo-6alfa- fluoro-1,4-an- drostadien-3, 11,17-triona
20.	<u>O:</u> 19-nor-5-androsten- -3beta-ol-17-ona	16-oximino-19-nor- 5-androsten-3beta- ol-17-ona	16-diazo-19-nor- 5-androsten-3be- ta-ol-17-ona

283961

EJEMPLO 6

Modificación de los derivados 16-diazo antes de su uso como compuestos de partida en el procedimiento de fotólisis según este invento.

5. A. Preparación de 3-ésteres de compuestos 16-diazo -hidroxi sustituidos

Los 3-acetatos de la 16-diazo-androsten-3beta-ol-17-ona (obtenible según el ejemplo 4) y de los productos del ejemplo 5 que contienen un grupo hidroxil en posición 3alfa o 3beta, como la 16-diazo-androsten-3alfa-ol-17-ona, la 16-diazo-5-androsten-3beta-ol-17-ona y la 16-diazo-19-nor-5-androsten-3beta-ol-17-ona, se obtienen dejando en reposo durante la noche, a temperatura ambiente, una solución de 1 g del compuesto 3-hidroxi respectivo en 10 cc de piridina a los que se ha añadido 1 cc de anhídrido acético; luego se vierte la solución en 100 cc de agua, se filtra el precipitado resultante y se le recrystaliza del acetato de etilo, para obtener, respectivamente, la 3beta-acetoxi-16-diazo-androsten-17-ona, la 3alfa-acetoxi-16-diazo-androsten-17-ona, la 3beta-acetoxi-16-diazo-5-androsten-17-ona y la 3beta-acetoxi-16-diazo-19-nor-5-androsten-17-ona.

Substituyendo el anhídrido de ácido acético por un anhídrido de otro ácido, como el propiónico o el valérico,

pueden obtenerse de manera semejante los 3-ésteres respectivos, tales como el correspondiente 3-propionato o 3-valerato respectivamente.

B. 16-diazo-4-androsten-3,17-diona a partir de la 16-diazo-

5. 5-androsten-3beta-ol-17-ona

De acuerdo con el ejemplo 5 que precede, letra C, la 16-diazo-4-androsten-3,17-diona puede obtenerse a partir de la 4-androsten-3,17-diona por catalización selectiva del grupo 3-ceto, oximinación, nueva liberación del grupo 3-ceto

10. y reacción de la 16-oximino-4-androsten-3,17-diona así obtenida con cloramina. Sin embargo, en lugar de ello puede prepararse primeramente 16-diazo-5-androsten-3beta-ol-17-ona por oximinación de 5-androsten-3beta-ol-17-ona y tratamiento de la 16-oximino-5-androsten-3beta-ol-17-ona así formada con cloramina y luego transformarse ulteriormente, en analogía con la conocida preparación de la 4-androsten-3,17-diona a partir de la 5-androsten-3beta-ol-17-ona, para contener 16-diazo-4-androsten-3,17-diona, por un procedimiento tal como el siguiente:

20. Se prepara primeramente un cultivo de Flavobacterium dehydrogenans (nº 130 de la colección Rutgers) propagando dicho microorganismo en un medio nutritivo de agar, a 30° C, durante 24 a 72 horas. Durante esta incubación, el tubo inoculado está expuesto a la luz, con lo que se produce el desarrollo de pigmento amarillo que es característico de la especie.

283961

El cultivo desarrollado se lava luego del agar, en condiciones estériles, pasándolo a un medio estéril de pH = 6,8 y compuesto así:

5.	extracto de levadura ("Difco")	10 g
	fosfato potásico, monobásico	4,48 g
	fosfato sódico, dibásico	4,68 g
	agua corriente	hasta 1 litro

10. y que se ha mantenido previamente en la autoclave a presión ligeramente superior a una atmósfera, durante 20 minutos, para obtener condiciones asépticas, y se ha enfriado. Se cultiva el microorganismo en dicho medio bajo iluminación constante, empleando la zona visible del espectro y manteniendo la temperatura de incubación a unos 33° C, en condiciones aerobias. La aireación se efectúa por agitación y/o insuflando aire en el medio de cultivo.
- 15.

- Después de dejar crecer el organismo durante 12 a 24 horas (o más, si se desea), se introducen 100 cc del cultivo de desarrollo en cada uno de diez frascos y se añaden a cada frasco 200 mg de 16-diazo-5-androsten-3beta-ol-17-ona, disueltos en un volumen mínimo de etanol. Luego se sacuden las mezclas reaccionales a 30°C durante 12 a 72 horas, se detiene la reacción cuando la cromatografía de papel indica que no existe más material de partida. El contenido de los frascos
- 20.

se combina entonces y se extrae con cloruro de metileno. Se concentran los extractos y se cristaliza el residuo en acetona/hexano, con lo que se obtiene la 16-diazo-4-androsten-3,17-diona.

5. El apartado B que precede de este ejemplo 6 ilustra como cierto compuesto de partida 16-diazo deseado puede, en vez de ser preparado a partir del correspondiente compuesto generador 16-insustituído, obtenerse también convirtiendo otro 17-ceto-esteroide en su derivado 16-diazo y transformando este último, por técnicas conocidas, en el 16-diazo-17-ceto-esteroide específico deseado. Naturalmente, estas transformaciones pueden asimismo efectuarse en la fase 16-oximino. Según las circunstancias especiales de cada caso individual, será preferible uno u otro método para la preparación del 16-diazo-17-ceto-esteroide en cuestión.

E J E M P L O 7

Acido D-nor-androstan-3beta-ol-16beta-carboxílico

20. En 280 cc de dioxano/agua (5:2) se disuelven 4 g de 16-diazo-androstan-3beta-ol-17-ona. Se irradia la solución con tubos fluorescentes "Black Light" de Sylvania hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno (al cabo de unas 36 a 40 horas). Luego se concentra en un evaporador de película gira-

283961

torio. Se disuelve el residuo en éter y se le extrae con solución 0,1-n de hidróxido sódico. Los extractos se lavan con éter y se filtran. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico 3-n, se filtra el precipitado resultante, se lava éste con agua y se le seca en vacío. El residuo se tritura con acetona caliente y se recrystaliza de acetona acuosa, con lo que se obtiene el ácido D-nor-androstan-3beta-ol-16beta-carboxílico, de punto de fusión = 217,0-218,5° C, $[\alpha]_D^{25} - 44,3^{\circ}$ (c. = 2,34).

10. Alternativamente, en lugar de la fuente anterior de radiación puede aplicarse la luz ultravioleta con una lámpara de mercurio Hanovia de 200 o 400 vatios, provista de filtro Pyrex o Corax. Cuando la lámpara Hanovia de 200 vatios se usa con un filtro Corax, la reacción fotolítica se termina en 15. 2 a 4 horas.

En lugar de vigilar el desprendimiento de nitrógeno, el curso de la reacción fotolítica puede seguirse también comparando los espectros de absorción ultravioleta de muestras alícuotas de la mezcla reaccional: La reacción está terminada 20. cuando ha desaparecido la banda de absorción ultravioleta característica de la 16-diazo-17-cetona (alrededor de las 250 y las 295 milimicras).

283961

EJEMPLO 8

Preparación análoga de otros ácidos 16beta-carboxílicos de D-nor-esteroides

- En analogía con el procedimiento del ejemplo 7,
5. pueden prepararse otros ácidos 16beta-carboxílicos de D-nor-esteroides fotolizando 16-diazo-17-ceto-esteroides correspondientes, tales como los que se reseñan en la table II que sigue.

T A B L A II

10.	Compuesto de partida	Producto de la fotólisis
	<u>A</u> : Producto del ejemplo 5, A	ácido D-nor-androstan-3alfa-ol-16beta-carboxílico
15.	<u>B</u> : Producto del ejemplo 5, B	ácido D-nor-androstan-3-on-16beta-carboxílico
	<u>C</u> : Producto del ejemplo 5; C o 6, B	ácido D-nor-4-androsten-3-on-16beta-carboxílico
20.	<u>D</u> : Producto del ejemplo 5, D	ácido D-nor-5-androsten-3beta-ol-16beta-carboxílico

283961

Compuesto de partida	Producto de la fotólisis
<u>E</u> : Producto del ejemplo 5, E	ácido D-nor-4-androsten-3,11-dion-16beta-carboxílico
5. <u>F</u> : Producto del ejemplo 5, F	ácido D-nor-4-androsten-11beta-ol-3-on-16beta-carboxílico
<u>G</u> : Producto del ejemplo 5, G	ácido D-nor-1,4-androstadien-3,11-dion-16beta-carboxílico
10. <u>H</u> : Producto del ejemplo 5, H	ácido D-nor-1,4-androstadien-11beta-ol-3-on-16beta-carboxílico
<u>I</u> : Producto del ejemplo 5, I	éter 3-metílico del ácido D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3-ol-16beta-carboxílico
15. <u>J</u> : Producto del ejemplo 5, J	ácido D-nor-1,4,9(11)-androstatrien-3-on-16beta-carboxílico
<u>K</u> : Producto del ejemplo 5, K	ácido 9alfa-fluoro-D-nor-1,4-androstadien-3,11-dion-16beta-carboxílico
20. <u>L</u> : Producto del ejemplo 5, L	ácido 9alfa-cloro-D-nor-1,4-androstadien-3,11-dion-16beta-carboxílico

283961

Compuesto de partida	Producto de la fotólisis
<u>M</u> : Producto del ejemplo 5, M	ácido 6alfa-metil-D-nor-1,4-androstadien-3,11-dion-16beta-carboxílico
5. <u>N</u> : Producto del ejemplo 5, N	ácido 6alfa-fluoro-D-nor-1,4-androstadien-3,11-dion-16beta-carboxílico
<u>O</u> : Producto del ejemplo 5, O	ácido D-nor-19-nor-5-androsten-3beta-ol-16beta-carboxílico
10. <u>P</u> : 3beta-acetoxi-16-diazo-androstan-17-ona +	ácido 3beta-acetoxi-D-nor-androstan-16beta-carboxílico
<u>Q</u> : 3alfa-acetoxi-16-diazo-androstan-17-ona +	ácido 3alfa-acetoxi-D-nor-androstan-16beta-carboxílico
15. <u>R</u> : 3beta-acetoxi-16-diazo-5-androsten-17-on +	ácido 3beta-acetoxi-D-nor-5-androsten-16beta-carboxílico
<u>S</u> : 3beta-acetoxi-16-diazo-19-nor-5-androsten-17-ona +	ácido 3beta-acetoxi-D-nor-19-nor-5-androsten-16beta-carboxílico
20. +) obtenible según el ejemplo 6, A	

283961

De manera semejante a la descrita antes para la preparación de los ácidos 16beta-carboxílicos libres, pueden prepararse los derivados funcionales correspondientes de dichos ácidos 16beta-carboxílicos por substitución del disolvente de adición para el agua por otro disolvente apropiado.

- 5.

EJEMPLO 9

Derivados funcionales de los 16beta-carboxi-D-nor-esteroides pasando por los respectivos ácidos 16beta-carboxílicos libres (con el ejemplo del 16beta-carboxilato metílico de D-nor-androstan-3beta-ol)

10.

En lugar de preparar los derivados funcionales de los 16beta-carboxi-D-nor-esteroides directamente, utilizando una adición apropiada para el disolvente de la fotólisis, pueden también obtenerse dichos derivados funcionales preparando primeramente (por fotólisis en disolventes acuosos) los respectivos ácidos 16beta-carboxílicos libres y convirtiendo estos últimos en sus derivados funcionales según técnicas conocidas. De este modo se llega a los ésteres de ácido 16beta-carboxílico, las amidas de ácido 16beta-carboxílico (con átomo de nitrógeno insustituído, mono-alquil-substituído o di-alquil-substituído), los haluros de ácido 16beta-carboxílico y similares.

15.

20.

Así, por ejemplo, se obtiene el 16beta-carboxi-

283961

- lato metílico de D-nor-androstan-3beta-ol (= 16beta-carbome-
toxi-D-nor-androstan-3beta-ol) cuando se trata con diazome-
tano el ácido D-nor-androstan-3beta-ol-16beta-carboxílico li-
bre. Dicho éster metílico, después de recristalización a par-
tir de éter/hexano, funde a 133,5-134°C.
- 5.

E J E M P L O 10

D-nor-5alfa-pregnan-3beta-ol-20-ona (= 16beta-acetil-D-nor-
androstan-3beta-ol)

10. A. Acido 3beta-acetoxi-D-nor-androstan-16beta-carboxílico
A una solución de 400 mg de ácido D-nor-andros-
tan-3beta-ol-16beta-carboxílico en 5 cc de piridina, se aña-
den 0,5 cc de anhídrido acético y se deja la mezcla reaccional
en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Luego se la
diluye con éter y se extrae la solución etérea con solución
acuosa 0,1-n de hidróxido sódico. Se neutraliza con ácido
15. clorhídrico frío, se filtra el precipitado resultante, se le
lava con agua y se le recristaliza de acetona/agua. Se recoge
en un filtro el precipitado, que es el ácido 3beta-acetoxi-
D-nor-androstan-16beta-carboxílico, y se le seca.
20. B. Cloruro del ácido 3beta-acetoxi-D-nor-androstan-16beta-car-
boxílico.

Se hierve durante una hora en reflujo una mezcla
de 2,63 g de ácido 3beta-acetoxi-D-nor-androstan-16beta-car-

283961

boxílico y 2,5 g de cloruro de oxalilo en 20 cc de benceno seco. Luego se separa por destilación en vacío el exceso de cloruro de oxalilo y benceno. El residuo, constituido principalmente por cloruro del ácido 3beta-acetoxi-D-nor-androstan-16beta-

5. carboxílico, se usa sin ulterior purificación en la reacción que sigue inmediatamente.

C. 3beta-acetoxi-D-nor-5alfa-pregnan-20-ona (=3beta-acetoxi-16beta-acetil-D-nor-androstano)

10. Se prepara una solución de dos equivalentes de dimetil-cadmio en benceno, según el procedimiento descrito en "Organic Reactions", vol. VIII (1954). A esta solución se añade despacio (a gotas) una solución bien agitada del cloruro de ácido obtenido en el ejemplo 10, B en 50 cc de benceno seco. La mezcla resultante se agita durante una hora y luego se hierve en reflujo durante 15 minutos.

15. Se acidifica la mezcla reaccional y luego se la extrae con éter. Se combinan los extractos etéreos, se los lava primeramente con ácido clorhídrico 3-n, luego con agua y por último con solución de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el éter y el residuo resultante se cromatografía sobre alúmina neutra Woelm, de actividad de grado III, eluyendo con hexano/benceno (7:3). se combinan los eluatos y se evaporan hasta obtener un residuo de 3beta-acetoxi-D-nor-5alfa-pregnan-20-ona. Esta se purifica por recristalización en hexano.
- 20.
- 25.

283961

D. D-nor-5-alfa-pregnan-3beta-ol-20-ona

5. Se hierve en reflujo durante 2 horas una solución de 200 mg de 3beta-acetil-D-nor-5alfa-pregnan-20-ona y 100 mg de carbonato potásico en 40 cc de metanol/agua (3:1). Luego se diluye con agua y se filtra el precipitado de D-nor-5alfa-pregnan-3beta-ol-20-ona.

E J E M P L O 11

D-nor-androstan-3beta,16beta-diol

A. Diacetato de D-nor-androstan-3beta,16beta-diol

10. Se prepara una solución de 280 mg de 3beta-acetoxi-D-nor-5alfa-pregnan-20-ona (el compuesto del ejemplo 10, C) y 112 mg de ácido perbenzoico en 2 cc de cloroformo y se deja reposar la solución en la oscuridad durante 8 días, a temperatura ambiente. Se disuelve con éter la mezcla reaccional y
15. se lava la solución orgánica primariamente con solución de carbonato sódico y luego con agua. Se seca la solución sobre sulfato magnésico, se la filtra y se la evapora. El residuo resultante se cromatografía sobre alúmina neutra Woelm, de grado de actividad III, en hexano y se eluye con hexano/benceno
20. (1:1). Se combinan los eluatos y se separa por destilación en vacío el hexano/benceno, hasta obtener un residuo compuesto principalmente por diacetato de D-nor-androstan-3beta,16beta-

283961

diol. Se purifica el residuo por sublimación y se recristaliza de etanol acuoso el producto sublimado.

B. D-nor-androstan-3beta,16beta-diol

5. Se hierve durante 2 horas en reflujo una mezcla de 200 mg de diacetato de D-nor-androstan-3beta,16beta-diol y 200 mg de carbonato potásico en 40 cc de metanol/agua (3:1). Se diluye con agua la mezcla reaccional y se la filtra para obtener un residuo de D-nor-androstan-3beta,16beta-diol. Se purifica el residuo por cromatografía sobre alúmina neutra
10. Woelm, de grado de actividad III, en éter, eluyendo con 6% de acetona en éter, seguido por recristalización con metanol acuoso.

Alternativamente, los compuestos de este ejemplo pueden prepararse así:

15. Se prepara una solución de ácido trifluoroperacético añadiendo 2,75 cc de anhídrido trifluoroacético a 0,42 cc de peróxido de hidrógeno al 90% en 15 cc de cloruro de metileno. 10 cc de esta solución de ácido trifluoroperacético se añaden a una mezcla de 1,2 g de 3beta-acetoxi-D-nor-5alfa-pregnan-
20. 20-ona y 3,2 g de hidrofosfato disódico en 25 cc de cloruro de metileno. Se hierve la mezcla en reflujo durante la noche y luego se añaden 3,2 g más de hidrofosfato disódico y el resto de la solución de ácido trifluoroperacético. Se hierve la mezcla en reflujo durante 6 horas más. Luego se enfría, se lava
25. la mezcla reaccional tres veces con agua y se seca la solución.

283961

de cloruro de metileno sobre sulfato magnésico. Se filtra y se evapora hasta obtener un residuo, compuesto principalmente de diacetato de D-nor-androstan-3beta,16beta-diol, que se usa sin ulterior purificación en la operación que sigue inmediatamente:

- 5; 1,1 g del producto de diacetato preparado antes y un exceso molar de hidruro de litio-aluminio se depositan en éter enfriado con hielo. Se agita la mezcla reaccional durante 2 1/2 horas y luego se descompone el exceso de hidruro, por adición de agua, y se filtran de la solución etérea las sales precipitadas. La solución etérea se lava primeramente con ácido clorhídrico 3-n, luego con agua y por último con solución de bicarbonato sódico, se le seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora hasta obtener un residuo de D-nor-androstan-3beta,16beta-diol.
- 10.

15. EJEMPLO 12

D-nor-androstan-3,16-diona

20. A una solución, enfriada con hielo, de 0,36 g de D-nor-androstan-3beta,16beta-diol en 10 cc de piridina se añaden 0,45 g de trióxido de cromo en 5 cc de piridina enfriada con hielo. Se deja que la mezcla reaccional se caliente hasta la temperatura ordinaria y se la agita durante 36 horas. Se añade agua y se extrae con éter la mezcla reaccional. La solución etérea se lava primeramente con ácido clorhídrico 3-n,

283961

- luego con agua y por último con solución de bicarbonato sódico; luego se la seca sobre sulfato magnésico y se la evapora hasta obtener un residuo constituido principalmente por D-nor-androstan-3,16-diona. Se purifica cromatografiando sobre alúmina neutra Woelm, de grado de actividad III, eluyendo con hexano/benceno (1:1). Se combinan los eluatos y se evapora hasta obtener un residuo, el cual es recristalizado con éter.
- 5.

E J E M P L O 13

D-nor-1,4-androstadien-3,16-diona

10. A. 2,4-dibromo-D-nor-androstan-3,16-diona

- A una solución de 1 g de D-nor-androstan-3,16-diona en 10 cc de ácido acético a temperatura ambiente, se añaden primeramente 0,2 cc de una solución 4-n de bromuro de hidrógeno en ácido acético y luego 18,3 cc de una solución de 1,6 g de bromo en 25 cc de ácido acético. Una vez desaparecido el color del bromo, se calienta la solución hasta 50°C y se la deja en reposo a temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluye la solución cuidadosamente con agua y se filtra el precipitado resultante, se le lava bien con agua y se le seca, con lo que se obtiene la 2,4-dibromo-D-nor-androstan-3,16-diona.
- 15.
20. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

283961

B. D-nor-1,4-androstadien-3,16-diona

5. Se calienta a temperatura de reflujo una suspensión de 1 g de carbonato cálcico anhidro en 10 cc de dimetil-acetamida. Luego se añade 1 g de 2,4-dibromo-D-nor-androsten-3,16-diona y se hierve la mezcla en reflujo durante 15 minutos. Se la enfría y se la vierte en ácido clorhídrico 1-n frío. Se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca, para obtener la D-nor-1,4-androstadien-3,16-diona. Esta se purifica por recristalización en acetona/hexano.
- 10.

EJEMPLO 14

D-nor-estrona (= D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3-ol-16-ona) y su éter 3-metílico

A. D-nor-estrona

15. Una suspensión de 5 g de D-nor-1,4-androstadien-3,16-diona en 250 cc de aceite mineral se pasa por una columna de vidrio Vycor llena de hélices de vidrio Pyrex calentadas a unos 550°C, con la progresión de 10 cc por minuto y en atmós-

283961

5. fera de nitrógeno. Se recoge el afluente en un recipiente enfriado por hielo, se le diluye con hexano y se le extrae con solución acuosa al 5% de hidróxido sódico. Los extractos se acidifican con ácido clorhídrico diluido y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se obtiene la D-nor-estrone. Esta se purifica por cristalización en acetato de etilo, después de tratar la solución de acetato de etilo con carbón de colorante.

10. B. Éster metílico de la D-nor-estrone (= éster 3-metílico de la D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3-ol-17-ona

15. Se añaden 3 cc de sulfato de dimetilo a una solución agitada de 3 g de D-nor-esterona y 18 g de hidróxido potásico en una mezcla de 150 cc de metanol y 30 cc de agua. A intervalos de 30 minutos, se añaden 3 porciones más de 3 cc de sulfato de dimetilo y luego se agita la solución durante una hora más. Se elimina en vacío la mayor parte del disolvente, luego se añade agua y se filtra el precipitado resultante. Este se lava bien con agua y se seca, con lo que se obtiene el éster metílico de D-nor-estrone. Se purifica por cristalización en metanol acuoso.

283961

EJEMPLO 15.

D-nor-estradiol (= D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3,16beta-diol)

5, A una solución de 1 g D-nor-estróna en 30 cc de metanol templado en un baño de hielo, se añaden 250 mg de hidrato bórico de sodio. Terminada la adición, se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se la diluye con agua y se la acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca para obtener el D-nor-estradiol. Este
10, se purifica por cristalización en metanol acuoso.

EJEMPLO 16.

16alfa-etinil-D-nor-estradiol (= 16alfa-etinil-D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3,16beta-diol)

15, A una solución de 500 mg de D-nor-estróna (el compuesto del ejemplo 14 A) en 10 cc de sulfoxido de dimetilo, se añade una suspensión, en 3 cc de sulfoxido de dimetilo, de acetiluro sódico obtenida por centrifugación de 1,5 cc de acetiluro sódico al 18% en xileno. Se agita la mezcla a 20°C durante
20, 15 minutos y luego se la vierte en agua helada y se la acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca, con lo que se obtiene el 16 alfa-etinil-D-nor-estradiol. Este se purifica por cristalización en acetona/hexano.

25.

283961

EJEMPLO 17.

D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona

A. Éter 3-metílico de D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol

- A una solución agitada de 1 g de éter metílico de D-nor-estrona (el compuesto del ejemplo 14, B) en 100 cc de éter y 100 de amoníaco líquido a unos -60°C, se añade 1 g de metal litio en trozos pequeños. A la solución azul resultante se añaden gota a gota 32 cc de etanol en un período de unos 50 minutos. Se deja que se evapore la solución decolorada, se añade agua al residuo y se extrae con éter. Se combinan los extractos etéreos, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran hasta obtener un residuo de éter 3-metílico de D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol. Este se purifica por cristalización en acetona/hexano.

5.
10.
15.

B. D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona.

- Se mantiene a temperatura ambiente durante 40 minutos una solución de 200 mg de éter 3-metílico de D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol en 16 cc de metanol y 3 cc de agua que contienen 250 mg de ácido oxálico. Luego se vierte la mezcla reaccional en agua helada, se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca, para obtener la D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona. Esta se purifica por cristalización en éter/hexano.

20.
25.

283981

EJEMPLO 18.

D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona

5. Se calienta en reflujo durante 30 minutos una solución de 200 mg de éter 3-metilico de D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol (el compuesto del ejemplo 17 A) en 50 cc de metanol acuoso al 90% que contiene 0,5 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría la mezcla reaccional y se la concentra en vacío. Se añade agua fría al residuo, se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se seca para
10. obtener la D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona. Esta se purifica por cristalización en acetona/hexano.

EJEMPLO 19.

D-nor-4-estren-3,16-diona.

15. A una solución de 50 cc de D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona en 5 cc de acetona, enfriada a 5°C, se añade a gotas reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico (266 mg de CrO₃/cc) hasta obtener una coloración anaranjada permanente. Se mantiene la solución a temperatura ambiente durante 5 minutos y
20. luego se añade un poco de metanol para destruir cualquier exceso de reactivo. Se vierte la solución en agua helada y se extrae con éter. Se combinan los extractos etéreos, se lavan, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora en vacío hasta obtener un residuo de D-nor-estren-3,16-diona. Esta se purifica
25. por cristalización en acetona/hexano.

283961

EJEMPLO 20.

16alfa-metil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona

A. D-nor-4-estren-3,16-dion-3-pirrolidil-enamina

- Se calienta hasta ebullición una solución de 1 g de
5. D-nor-4-estren-3,16-diona en 10 cc de metanol y luego se añaden 0,75 cc de pirrolidina. Se hierve la mezcla durante 9 minutos y luego se la enfría. Se filtra el precipitado resultante, se le lava con metanol frío y se le seca, para obtener la D-nor-4-estren-3,16-dion-3-pirrolidil-enamina, que se usa sin ulterior purificación en la operación que sigue inmediatamente.

B. 16alfa-metil-D-nor-4-estren-16beta-ol-ona

- A 1,5 g de doladuras de magnesio en 50 cc de éter seco se añaden gota a gota, en condiciones anhidras, 5,0 cc de yodometano con una progresión suficiente para un ligero reflujo. A continuación se añaden 50 cc de tetrahidrofurano purificado y se destila hasta que la temperatura de la mezcla es de 60°C. Después se añaden 50 cc de éter, seguidos por la adición gota a gota de una solución de 1,4 g de D-nor-4-estren-
15. 3,16-dion-3-pirrolidol-enamina en 50 cc de tetrahidro furano. Se destila la mezcla reaccional hasta una temperatura de ebullición de 60°C y se la mantiene en reflujo durante 3 horas; luego se la agita a temperatura ambiente durante la noche. Se la enfría en un baño de hielo y se añaden a gotas 28 cc de agua,
 20. seguidos por una solución de 8 cc de ácido acético en 50 cc de metanol. Se hierve la mezcla reaccional durante 30 minutos y luego se la enfría y se añaden 28 cc de hidróxido sódico acuoso

283961

- al 10%. Se calienta la mezcla reaccional durante 30 minutos, se la enfría hasta temperatura ambiente, se la acidifica con ácido acético y se la concentra en vacío hasta un volumen de unos 75 cc. A este residuo se añade una mezcla de 5 cc de ácido clorhídrico concentrado y 5 g de hielo. Se extrae la solución reaccional con cloruro de metileno y se lavan los extractos combinados, primeramente con agua, luego con solución diluida de hidróxido sódico y luego otra vez con agua; se seda sobre sulfato magnésico y se concentra hasta un residuo, constituido principalmente por 16alfa-metil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona. Esta se purifica por cromatografía sobre Florisil, eluyendo con mezclas de éter/hexano.
- 5.
- 10.

- De manera semejante pueden prepararse otros derivados de 16alfa-alkil-D-nor-4-estreno; por ejemplo, si se usa bromuro de etilo en el procedimiento anterior en lugar de yoduro de metilo, se obtiene la 16alfa-etil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona.
- 15.

EJEMPLO 21.

20. 16alfa-etinil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona
Una solución de 500 mg de D-nor-4-estren-3,16-dion-3-pirrolidil-enamina en 10 cc de sulfóxido de dimetilo se trata con acetiluro sódico según el procedimiento del ejemplo 16. El producto resultante está constituido principalmente por
25. 16alfa-etinil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-on-3-pirrolidil-enamina.

283961

La enamina preparada antes se deposita en una mezcla de 1,6 g de acetato sódico, 2 cc de agua, 1 cc de ácido acético y 20 cc de metanol. Se hierve en reflujo durante 3 horas y luego se elimina el disolvente en vacío y se disuelve en cloruro de metileno el residuo resultante. La solución orgánica se lava primeramente con agua, luego con ácido clorhídrico diluido, luego con solución diluida de bicarbonato sódico y por último otra vez con agua; a continuación se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío hasta obtener un residuo, constituido principalmente por 16alfa-etinil-D-nor-4-estren-16beta-ol-3-ona. Esta se purifica por cromatografía sobre Florisil, eluyendo con mezclas de éter/hexano.

EJEMPLO 22.

15. Eter 3-metilico de D-nor-2,5(10)-estradien-3-ol-16-ona
A una solución de 1,5 g de éter 3-metilico de D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol (el compuesto del ejemplo 17,A) en 15 cc de piridina, se añade un reactivo preparado por adición de 1,5 g de trióxido crómico a 15 cc de piridina. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y luego se la vierte en agua helada. Se filtra el precipitado resultante, se le lava bien con agua y se seca, para obtener principalmente éter 3-metilico de D-nor-2,5(10)-estradien-3-ol-16-ona. Esta se purifica
25. por cristalización en éter isopropílico.

283961

EJEMPLO 23.

Eter 3-metilico de 16alfa-etinil-D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol

5. Una solución de 300 mg de éter 3-metilico de D-nor-2,5(10)-estradien-3-ol-16-ona en 6 cc de sulfóxido de dimetilo se trata con una solución de acetiluro sódico según el procedimiento del ejemplo 16, salvo que no se acidifica la suspensión acuosa obtenida vertiendo en agua la mezcla reaccional. El precipitado que se forma después de verter en agua helada la mezcla reaccional es filtrado, lavado con agua y secado, con lo que se obtiene principalmente éter 3-metilico de 16alfa-etinil-D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol. Este se purifica por cristalización en éter.

15.

EJEMPLO 24.

16alfa-etinil-D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona

20. Una solución de 150 mg de éter 3-metilico de 16alfa-etinil-D-nor-2,5(10)-estradien-3,16beta-diol se hace reaccionar con ácido oxálico según el procedimiento del ejemplo 17, B. El producto resultante, 16alfa-etinil-D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona, se purifica por cristalización en éter isopropilico.

25.

283961

EJEMPLO 25.

16alfa-etinil-D-nor-1,4-androstadien-16beta-ol-3-ona

5. Se hace reaccionar, conforme al procedimiento del ejemplo 16, acetiluro sódico con una solución de 500 mg de D-nor-1,4-androstadien-3,16-diona (el compuesto del ejemplo 13, B) en 10 cc de sulfóxido de dimetilo. Después de verter en agua helada la mezcla reaccional y de acidificar con ácido clorhídrico, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca, con lo que se
10. obtiene principalmente 16alfa-etinil-D-nor-1,4-androstadien-16beta-ol-3-ona. Esta se purifica por cristalización en acetona/hexano.

15. EJEMPLO 26.

D-nor-testosterona

(= D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona)

20. A una solución agitada de 1 g de metal-litio en 200 cc de amoníaco líquido a temperatura de -60 a -70°C, se añade en una porción una solución de 2 g de D-nor-1,4-androstadien-3,16-diona (el compuesto del ejemplo 13, B) en 100 cc de tetrahidrofurano purificado. Se agita la mezcla en condiciones anhidras durante 1 minuto y luego se añade cloruro amínico sólido con agitación enérgica
25. hasta que se ha desvanecido el color azul. Se deja evapo-

283961

- rar el amoníaco y luego se añade agua al residuo. Se filtra el sólido resultante, se le lava bien con agua y luego se le disuelve en acetona y se le trata con carbón decolorante. Se induce la cristalización añadiendo hexano y concentrando la solución. El precipitado resultante se filtra y se seca, con lo que se obtiene principalmente D-nor-testosterona. Esta se purifica por recristalización en éter isopropílico.
- 5.

10. EJEMPLO 27.

Propionato de D-nor-testosterona

(= Propionato de D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona)

- A una solución de 500 mg de D-nor-testosterona en 5 cc de piridina se añaden 0,5 cc de anhídrido propiónico. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se la vierte en agua helada y se la agita durante 30 minutos. Se filtra el precipitado resultante, que es propionato de D-nor-testosterona, y se le purifica por cristalización en acetona/hexano.
- 15.

20.

EJEMPLO 28.

D-nor-4-androsten-3,16-diona

Se oxida, conforme al procedimiento del ejemplo 19, D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona en acetona con

25.

283961

reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico. El producto resultante D-nor-4-androsten-3,16-diona, se purifica por cristalización en acetona/hexano.

5. EJEMPLO 29.

16alfa-metil-D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona

A. D-nor-4-androsten-3,16-dion-3-pirrolidil-enamina

10. Se convierte D-nor-4-androsten-3,16-diona en la correspondiente 3-pirrolidil-enamina por tratamiento con pirrolidina en metanol, según el procedimiento del ejemplo 20, A. Se filtra el producto resultante, se le lava con metanol y se le seca, para obtener la D-nor-4-androsten-3,16-dion-3-pirrolidil-enamina, que se usa sin ulterior purificación en la operación siguiente.

15.

B. 16alfa-metil-D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona

20. Según el procedimiento del ejemplo 20, B, se hace que una solución de yoduro metálico de magnesio en éter/tetrahidrofurano reaccione con una solución de 1 g de D-nor-4-androsten-3,16-dion-3-pirrolidil-enamina en tetrahidrofurano. Se aísla el producto de la manera que se ha descrito en el ejemplo 20, B, y se obtiene así la 16alfa-metil-D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona.

25. De manera semejante, substituyendo en la operación anterior el yoduro metálico de magnesio por bromuro etílico

283961

de magnesio, se obtiene la 16alfa-etil-D-nor-4-androsten-
-16beta-ol-3-ona.

EJEMPLO 30.

5. D-nor-etisterona

(= 16alfa-etinil-D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona)

10. Conforme al procedimiento del ejemplo 16, se hace reaccionar acetiluro sódico con una solución de 250 mg de D-nor-4-androsten-3,16-dion-3-pirrolidil-enamina (el compuesto del ejemplo 29, A) en 5 cc de sulfóxido de dimetilo. El producto resultante se aísla según el procedimiento descrito en el ejemplo 21. Se purifica por cristalización en acetona/hexano, para obtener la D-nor-etisterona.

15. EJEMPLO 31.

Ácido 3beta-acetoxi-D-nor-5-androsten-16beta-carboxílico

20. La preparación de este compuesto se ha descrito en el ejemplo 8 anterior, letra R, haciendo referencia a las técnicas generales expuestas en el ejemplo 7. En dichas técnicas, el aislamiento del producto puede modificarse así: se disuelve en éter el residuo obtenido por concentración de la mezcla reaccional en el evaporador de película giratorio y se lava con agua la solución etérea; luego se concentra en vacío hasta obtener un residuo de ácido .

25. 3beta-acetoxi-D-nor-5-androsten-16beta-carboxílico. Este se

283961

purifica por cristalización en acetona acuosa.

EJEMPLO 32.

D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona

5.

A. Cloruro del ácido 3beta-acetoxi-D-nor-5-androsten-16beta-carboxílico

10. A 3 g de ácido 3-beta-acetoxi-D-nor-5-androsten-16beta-carboxílico en 25 cc de benceno anhidro se añaden 2,5 cc de cloruro de oxalilo. Se calienta la mezcla en reflujo durante 1 hora y luego se separa el benceno por destilación en vacío en condiciones anhidras. El residuo resultante, constituido principalmente por cloruro de ácido 3beta-acetoxi-D-nor-5-androsten-16beta-carboxílico, se utiliza sin ulterior purificación en la operación que sigue inmediatamente.

15.

B. 3beta-acetoxi-21-diazo-D-nor-5-pregnen-20-ona

20. A una solución de 1 g de cloruro de ácido 3-beta-acetoxi-D-nor-5-androsten-16beta-carboxílico (preparado tal como se ha expuesto en el ejemplo 32, A) en 25 cc de benceno, se añade una solución de diazometano en éter hasta obtener una coloración amarilla persistente. Se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 25. 30 minutos y luego se la concentra bajo presión reducida

283961

hasta obtener un residuo de 3beta-acetoxi-21-diazo-D-nor-5-pregnen-20-ona. Esta se purifica por cristalización en éter/hexano.

C. 3beta-acetoxi-D-nor-5-pregnen-20-ona

5. A una solución de 500 mg de 3beta-acetoxi-21-diazo-D-nor-5-pregnen-20-ona en 50 cc de éter se añade una solución de unos 500 mg de bromuro de hidrógeno en 15 cc de éter. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se la lava primeramente con agua fría, luego con solución fría de bicarbonato sódico y por último otra vez con agua; se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida. Al residuo resultante, que contiene 3beta-acetoxi-21-bromo-D-nor-5-pregnen-20-ona, se añaden 15 cc de acetona y una solución de 1,5 g de yorudo sódico en 15 cc de acetona. Se calienta la mezcla reaccional a temperatura de reflujo durante 1 hora y luego se añade 1 cc de ácido acético y se calienta en reflujo durante 30 minutos más.
10. La solución resultante, de color pardo, se decolora por adición de solución acuosa de bisulfito sódico y luego se vierte en agua helada. Se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca, con lo que se obtiene la 3beta-acetoxi-D-nor-5-pregnen-20-ona. Esta se purifica por cristalización en hexano.
- 15.
- 20.
- 25.

283961

- Alternativamente, el compuesto de este ejemplo puede prepararse haciendo reaccionar cloruro de ácido 3beta-acetoxi-D-nor-5-androsten-16beta-carboxílico (el compuesto del ejemplo 32,A) con dimetil-cadmio de la manera que se ha descrito en el ejemplo 10, C.
- 5.

D. D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona

- Se disuelven 300 mg de 3beta-acetoxi-D-nor-5-pregnen-20-ona en una mezcla de 10 cc de acetona y 20 cc de una solución al 5% de cloruro de hidrógeno en metanol acuoso al 90%. Se deja reposar la solución a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se elimina alrededor de la mitad del disolvente bajo presión reducida. La solución restante se vierte en agua helada, se filtra el precipitado resultante, constituido por D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona, y se purifica por cristalización en acetona/hexano.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 33.

20. Acido D-nor-4-androsten-3-on-16beta-carboxílico

La preparación de este compuesto se ha descrito en el ejemplo 8 anterior, letra C, haciendo referencia a las técnicas generales expuestas en el ejemplo 7. Dichas técnicas pueden modificarse así:

25.

283961

Se irradia una solución de 5 g de 16-diazo-4-androsten-3,17-diona (preparada según el ejemplo 6, B) en 5 cc de dioxano acuoso, durante 4 horas, con una lámpara de mercurio de 200 Watios, provista de manguito Corax.

5. Luego se elimina el disolvente bajo presión reducida, se tritura con agua el residuo resultante y se seca, para obtener ácido D-nor-4-androsten-3-on-16beta-carboxílico. Este se purifica por cristalización en acetona.

10. EJEMPLO 34.

D-nor-4-pregnen-3,20-diona

(= D-nor-progesterona)

A. Cloruro del ácido D-nor-4-androsten-3-on-16beta-carboxí-

15. lico

Se temple en un baño de hielo una solución de 500 mg de ácido D-nor-4-androsten-3-on-16beta-carboxílico en 20 cc de benceno seco que contienen 5 gotas de piridina. Luego se añaden 2 cc de cloruro de octalilo, se agita la

20. mezcla a temperatura ambiente durante 1 horas, en condiciones anhidras, y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Al residuo resultante se añaden 20 cc de benceno seco. Luego se filtra la solución y se desechan las materias insolubles. El filtrado se concentra hasta formar un residuo constituido

25.

283961

principalmente por cloruro del ácido D-nor-4-androsten-3-on-16beta-carboxílico, que se usa sin ulterior purificación en la parte B de este ejemplo.

5. B. 21-diazo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona

A una solución en 20 cc de benceno de cloruro de ácido D-nor-4-androsten-3-on-16beta-carboxílico como el obtenido en el ejemplo 34, A, se añade una solución etérea de diazo metano hasta obtener una coloración amarilla persistente. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se la concentra en vacío hasta un residuo constituido en esencia por 21-diazo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona. Esta se purifica por cristalización en acetona/hexano.

15.

C. D-nor-4-pregnen-3,20-diona

De la manera descrita en el ejemplo 32, C, se trata 21-diazo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona con bromuro de hidrógeno. Luego se hace reaccionar la 21-bromo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona resultante con yoduro sódico en acetona, seguido por ácido acético. El producto resultante se aísla de la manera ya descrita, con lo que se obtiene D-nor-4-pregnen-3,20-diona. Esta se purifica por cristalización en acetona/hexano.

25.

283961

Alternativamente, el compuesto de este ejemplo puede prepararse así: a una solución de 250 mg de D-nor-5--pregnen-3beta-ol-20-ona en 10 cc de acetona enfriada a 5°C se añade reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico

5. según el procedimiento descrito en el ejemplo 19. Se disuelve el residuo (aislado de la manera descrita en el ejemplo 19) en acetona a la que se han añadido unos 2 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se deja reposar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se la vierte en agua. Se
10. filtra el precipitado resultante, que es en esencia D-nor-4-pregnen-3,20-diona, se le lava con agua, se le seca y se le purifica por cristalización en acetona/hexano.

EJEMPLO 35.

15. D-nor-1,4-pregnadien-3,20-diona

Se somete D-nor-4-pregnen-3,20-diona a la acción de un cultivo de Corynebacterium simplex (A.T.C.C. N° 6946) de la manera siguiente:

- Una solución de 1 g de extracto de levadura
20. ("Difco") en un litro de agua corriente, cuyo pH se ha ajustado a 6,9, se distribuye entre diez matraces de Erlenmeyer de 300 cc y a cada matraz se añaden unos 2 cc de un cultivo de Cornynebacterium simplex. Las suspensiones resultantes se incuban a 30°C en una máquina sacudidora,
25.

283961

durante 18 horas.

- Se disuelven 0,5 g de D-nor-4-pregnen-3,20-diona en 25 cc de acetona, y la solución resultante se distribuye en partes iguales entre los diez matraces que contienen el crecimiento de 18 horas de C. simplex. Luego se incuba a 30°C, durante otras 24 horas, el cultivo que contiene la D-nor-4-pregnen-3,20-diona. A continuación el contenido de los matraces se combina y se extrae con un total de 3 litros de cloroformo. El extracto clorofórmico bruto de la transformación se concentra hasta formar un residuo, que es cristalizado en cloruro de metileno/hexano, con lo que se obtiene la D-nor-1,4-pregnadien-3,20-diona.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 36.

15. D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona
(= D-nor-testosterona) y su éster de acetato

A. 5,6-dicloro-D-nor-pregnan-3beta-ol-20-ona

- A una solución de 1 g de D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona (el compuesto del ejemplo 32, D) en una mezcla de 25 cc de tetracloruro de carbono, 5 cc de cloruro de metileno y 0,75 cc de piridina, se añade a -20°C una solución de 240 mg de cloro en 2,7 cc de tetracloruro de carbono. Se agita la mezcla a -20°C durante 30 minutos y luego se la
- 20.
- 25.

283961

- deja que se caliente a la temperatura de la habitación en un período de 30 minutos. Se diluye la mezcla reaccional con cloruro de metileno y se lava la solución orgánica, primeramente con agua, luego con solución de tiosulfato sódico y por último otra vez con agua. Se seca la solución
5. de cloruro de metileno con sulfato magnésico y luego se la concentra hasta un residuo constituido en esencia por 5,6-dicloro-D-nor-pregnan-3beta-ol-20-ona. Esta se purifica por cristalización en cloruro de metileno/pentanó.
10. B. 16-acetato de 5,6-dicloro-D-nor-androstan-3beta,16beta-diol
- A una solución de 300 mg de 5,6-dicloro-D-nor-pregnan-3beta-ol-20-ona en 5 cc de cloroformo se añaden
15. 140 mg de ácido m-cloro-perbenzódico. Se deja la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante 72 horas y luego se la diluye con cloruro de metileno y se la lava, primeramente con solución de bisulfito sódico, luego con solución de bicarbonato sódico y por último con agua. Se seca la solución orgánica sobre sulfato magnésico y luego se la concentra
20. hasta un residuo constituido en esencia por 16-acetato de 5,6-dicloro-D-nor-androstan-3beta,16beta-diol. Este se purifica por cristalización en éter.

283961

C. 16-acetato de D-nor-5-androster-3beta,16beta-diol

5. A una solución de 200 mg de 16-acetato de 5,6-dicloro-D-nor-androstan-3beta,16beta-diol en 5 cc de acetona se añade una solución de 500 mg de yoduro sódico en 5 cc de acetona. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se añade una solución de bisulfito sódico hasta que la solución parda se ha decolorado. Se vierte la mezcla reaccional en agua helada, se filtra el precipitado resultante, constituido en esencia por el
10. 16-acetato de D-nor-5-androsten-3beta,16beta-diol, se le lava con agua y se le seca. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

D. 16-acetato de D-nor-4-androster-16beta-ol-3-ona

15. De la manera descrita en el procedimiento alternativo del ejemplo 34, letra C, se oxida 16-acetato de D-nor-5-androsten-3beta,16beta-diol con reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico, seguido por tratamiento con ácido clorhídrico diluido. El producto resultante, constituido
20. en esencia por 16-acetato de D-nor-4-androster-16beta-ol-3-ona, se aísla de la manera ya descrita y se purifica por cristalización en acetona/hexano.

283961

E. D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona

5. Se hidroliza 16-acetato de D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona con carbonato potásico en metanol-agua, de la manera que se ha descrito en el ejemplo 11, B. El producto resultante, D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona, se aísla y purifica de la manera ya descrita.

E J E M P L O 37.

D-nor-1,4-androstadien-16beta-ol-3-ona

10. Se somete D-nor-4-androsten-16beta-ol-3-ona a la acción de un cultivo de Corynebacterium simplex de la manera ya descrita en el ejemplo 35. El producto resultante se aísla de la manera ya descrita para obtener la D-nor-1,4-androstadien-16beta-ol-3-ona.

15. E J E M P L O 38.

6alfa,cloro-D-nor-4-pregnen-3,20-diona

A. 5,6-dicloro-D-nor-pregnan-3,20-diona

20. Se oxida 5,6-dicloro-D-nor-pregnan-3beta-ol-20-ona (el compuesto del ejemplo 36, A) con reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico según el procedimiento del ejemplo 19. Se aísla el producto resultante de la manera ya de sí conocida y se obtiene la 5,6-dicloro-D-nor-pregnan-3,20-diona.
- 25.

283961

B. 6alfa-cloro-D-nor-4-pregnen-3,20-diona

5. Sepasa una corriente de cloruro de hidrógeno por una solución de 150 mg de 5,6-dicloro-D-nor-pregnan-3,20-diona en 20 cc de acetona enfriada a 0°C durante una hora. Se mantiene la mezcla reaccional a 0°C durante dos horas más y luego se la concentra en vacío hasta un residuo de unos 5 cc. Este residuo se vierte en agua y el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, con lo que se
10. obtiene principalmente 6alfa-cloro-D-nor-4-pregnen-3,20-diona. Esta se purifica por cristalización en acetona/hexano.

E J E M P L O 39.

15. 21-acetato de D-nor-4-pregnen-21-ol-3,20-diona (= acetato de D-nor-desoxicorticosterona)

20. Se añaden despacio 180 mg de 21-diazo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona (el compuesto del ejemplo 34, B) a 10 cc de ácido acético hirviente. Se calienta la solución resultante en reflujo durante 5 minutos y luego se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica por cristalización en acetona/éter, con lo que se obtiene el 21-acetato de D-nor-4-pregnen-21-ol-3,20-diona.

283961

E J E M P L O 40.

D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona

A. 21,21-dibromo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona

5. una solución agitada de 5 g de 21-diazo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona en 100 cc de cloroformo se añade a gotas una solución de 2,5 g de bromo en 15 cc de cloroformo. Se prosigue la agitación hasta que cesa el burbujeo y se desvanece el color de bromo. Se elimina el disolvente a temperatura ambiente bajo presión reducida hasta obtener un residuo
10. constituido principalmente por 21,21-dibromo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona, que se usa sin ulterior purificación en la operación que sigue inmediatamente.

B. 21-oato metílico de D-nor-4,16(20)-pregnadien-3-ona

15. A una solución de 2 g de 21,21-dibromo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona (como la obtenida en el ejemplo 40, A) en 40 cc de metanol, se añaden 15 cc de una solución al 8% de metóxido sódico en metanol. Se agita la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se la vierte en agua fría y se extrae la mezcla con cloroformo.
20. Se lavan con agua los extractos clorofórmicos combinados y luego se los concentra bajo presión reducida hasta formar un residuo constituido principalmente por 21-oato metílico de D-nor-4,16(20)-pregnadien-3-ona. Se purifica este residuo
25. por cromatografía sobre Florisil, oluyendo con mezclas de

hexano/éter/acetona. Se combinan las fracciones con espectros iguales de luz ultravioleta o infrarroja, reteniendo las fracciones en las que los espectros infrarrojos indican la presencia de un grupo estérico y los espectros ultravioletas indican la presencia de dos sistemas conjugados. Se concentran las fracciones elegidas combinadas, hasta obtener un residuo, y se cristaliza en acetona/hexano.

C. 3-etilencetal de 21-oato metílico de D-nor-5,16(20)-pregnadien-3-ona.

10.

A una solución de 1,5 g de 21-oato metílico de D-nor-4,16(20)-pregnadien-3-ona en 150 cc de benceno, se añaden 7,5 cc de etilenglicol y 0,15 g de ácido p-toluensulfónico. Se agita la mezcla a temperatura de reflujo durante 6 horas y luego se la enfría y lava con 100 cc de solución acuosa al 1% de bicarbonato sódico. Se pone la solución benecónica lavada sobre una columna de Florisil y se eluye con éter. Se combinan las fracciones eluidas y se las evapora hasta obtener un residuo, que contiene principalmente 3-etilencetal de 21-oato metílico de D-nor-5,16(20)-pregnadien-3-ona. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

15.

20.

D. 3-etilencetal de D-nor-5,16(20)-pregnadien-21-ol-3-ona

Una solución de 1 g de 3-etilencetal de 21-oato metílico de D-nor-5,16(20)-pregnadien-3-ona en 50 cc de te-

25.

2839A1

- trahidrofurano recién destilado se añade, gota a gota y agitando, a una suspensión de 500 mg de hidruro de litio-aluminio en 25 cc de tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla a temperatura de reflujo durante una hora y luego se la enfría
5. y se le añaden a gotas 10 cc de acetato de etilo, seguidos por 5 cc de una solución acuosa saturada de sulfato sódico. Por último se añade algo de sulfato sódico sólido y se filtra la mezcla. Del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida hasta obtener un residuo constituido principalmente por 3-etilenoctal de D-nor-5,16(20)-pregnadien-21-ol-3-ona. Este se purifica por cristalización con éter.
- 10.

E. D-nor-4,16(20)-pregnadien-21-ol-3-ona

- A una solución de 500 cc de 3-etilenoctal de D-
15. nor-5,16(20)-pregnadien-21-ol-3-ona en 40 cc de acetona acuosa al 80%, se añaden 0,5 cc de ácido sulfúrico. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se añade solución acuosa de bicarbonato sódico hasta que la mezcla reaccional es básica. Se concentra la solución básica para
20. eliminar la mayor parte de la acetona y luego se añade agua. Se filtra el precipitado resultante, se lo lava con agua y se seca, con lo que se obtiene principalmente D-nor-4,16(20)-pregnadien-21-ol-3-ona. Esta se purifica por cristalización en acetona/hexano.
25. F. 21-acetato de D-nor-4,16(20)-pregnadien-21-ol-3-ona

** una solución de 2 g de D-nor-4,16(20)-pregna-

283961

5. dien-21-ol-3-ona en 10 cc de piridina se añaden 2 cc de anhídrico acético. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y luego se la vierte en agua helada y se la agita durante 30 minutos. Se filtra el precipitado resultante, constituido principalmente por 21-acetato de D-nor-4,16(20)-pregnadien-21-ol-3-ona, se lava luego con agua y se seca. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

G. 21-acetato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona

10. A una solución de 500 mg de 21-acetato de D-nor-4,16(20)-pregnadien-21-ol-3-ona en 50 cc de butanol terciario seco, se añaden 0,3 cc de piridina y 1,2 cc de butanol terciario que contienen 11 mg de tetróxido de osmio. A esta mezcla se añaden gota a gota y agitando 4,8 cc de una solución 0,82-n
15. de tetróxido de hidrógeno en butanol terciario seco. Se mantiene la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se hace burbujear nitrógeno a través de la solución durante 15 minutos, a lo que sigue la adición de 600 mg de sulfito sódico en 30 cc de agua. Al cabo de 5 minutos, se neutraliza la mezcla con ácido acético al 10%, se la diluye con
20. 200 cc de agua y luego se extrae con cloroformo. Se lavan con agua los extractos combinados y luego se los concentra hasta un residuo bajo presión reducida. Se disuelve este residuo en una mezcla de 5 cc de piridina y 1 cc de anhídrido acético
25. y se deja en reposo durante la noche. Se vierte la mezcla en

283961

agua helada y se filtra el precipitado resultante, constituido principalmente por 21-acetato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona. Este se purifica por cristalización en acetona/hexano.

5.

H. D-nor-4-pregnen-16alfa-21-diol-3,20-diona

10.

a. una solución de 250 mg de 21-acetato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona en 25 cc de metanol se añaden 1,5 cc de solución acuosa al 10% de carbonato potásico y se agita la mezcla bajo nitrógeno durante una hora. Luego se neutraliza la mezcla con ácido acético al 10%, se la diluye con agua y se elimina el metanol bajo presión reducida. Se filtra el precipitado resultante, constituido principalmente por D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona, y se le purifica por cristalización en acetona/hexano.

15.

E J E M P L O 41.

D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona y sus 16-ésteres

20.

a. 21-p-toluensulfonato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona

25.

A una solución de 1 g de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona en 20 cc de piridina enfriada a -20°C, se añade una solución de 1 g de cloruro de p-toluensulfonilo en 5 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla a -20°C durante la noche y luego se añaden unos trozos de hielo y se diluye con cloruro de metileno. Se lava la solución orgánica prime-

283961

5. ramento con agua, luego con ácido clorhídrico diluido, luego con solución de bicarbonato sódico y por último otra vez con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo presión reducida hasta obtener un residuo constituido principalmente por 21-p-toluensulfonato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona. Este se purifica por cristalización en acetona/hexano.

B. D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona

10. Se calienta una solución de 300 mg de 21-p-toluen-sulfonato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona en 10 cc de acetona y luego se le añade una solución caliente de 1 g de yoduro sódico en 5 cc de acetona. Se calienta la mezcla en un baño de vapor durante 15 minutos, se añade luego 15. 1 cc de ácido acético y se calienta la mezcla durante 15 minutos más. Se añade solución de bisulfito sódico hasta que se ha desvanecido el color de la mezcla reacciona; luego se la diluye con agua, se filtra el precipitado resultante, constituido principalmente por D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-20. -diona, se le lava con agua, se seca y se purifica por cristalización en acetona/hexano.

C. 16-acetato de D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona

25. Se calienta una solución de 2 g de D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona en una mezcla de 20 cc de ácido acético de anhídrido de y 4 cc /ácido trifluoroacético, en baño de vapor, en condi-

4
ciones anhidras y durante una hora. Se vierte la mezcla reaccional en agua helada y se filtra el precipitado resultante, constituido principalmente por 16-acetato de D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

5.

D. 16-caproato de D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona

Se calienta una solución de 500 mg de D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona en una mezcla de 5 cc de ácido caproico y 1 cc de anhídrido trifluoroacético a 80°C durante 45 minutos. Se vierte la mezcla en agua helada y se neutraliza con carbonato sódico. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y luego se concentran hasta un residuo constituido principalmente por 16-caproato de D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona. Se purifica por cristalización en éter.

10.

15.

E J E M P L O 42.

D-nor-1,4-pregnadien-16alfa-ol-3,20-diona y su 16-acetato

20.

A. D-nor-1,4-pregnadien-16alfa-ol-3,20-diona

Se somete D-nor-4-pregnen-16alfa-ol-3,20-diona (el compuesto del ejemplo 41, B) a la acción de un cultivo de Corynebacterium simplex, de la manera que se ha descrito en el ejemplo 35. El producto resultante se aísla de la

25.

manera ya explicada y se purifica por cristalización en acetona/hexano, con lo que se obtiene la D-nor-1,4-pregnadien-16alfa-ol-3,20-diona.

5. B. 16-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-16alfa-ol-3,20-diona

Se acetila D-nor-1,4-pregnadien-16alfa-ol-3,20-diona con ácido acético y anhídrido trifluoroacético de la manera que se ha descrito en el ejemplo 41, C. Se aísla el producto resultante de la manera ya explicada y se le purifica por cristalización en acetona/hexano, con lo que se obtiene el 16-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-16alfa-ol-3,20-diona.

15. E J E M P L O 43.

D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona (= D-nor-hidrocortisona) y su 21-acetato

A. D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona

20. Se somete D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona (el compuesto del ejemplo 40) a la acción de un cultivo del organismo Curvularia lunata (N.R.R.L. 2380) de la manera siguiente:

283961

Un cultivo viviente del organismo Curvularia lunata (N.R.R.L. 2380) se escurre por enjuague desde un plano inclinado de agar, en condiciones estériles, a un medio estéril que contiene, en agua destilada, ajustada a pH 7,0 con hidróxido potásico, los ingredientes siguientes:

5.

Extracto de malta	5 %
Sacarosa	1%
Nitrato sódico	0,2%
Cloruro potásico	0,05%
10. Heptahidrato de sulfato magnésico	0,05%
Heptahidrato de sulfato de hierro	0,05%
Hidrofosfato dipotásico	0,1%

15.

100 cc de este medio se depositan en cada uno de varios frascos de 300 cc. "cada frasco se añaden 50 mg de D-nor-4-pregn-16alfa,21-diol-3,20-diona disueltos en un pequeño volumen de acetona. Se sacude la mezcla por un período de 7 días, a temperatura ambiente de unos 28°C. Luego se combina el contenido de los frascos y se extrae con varias porciones de di-

20.

cloruro de etileno, empleando cada vez una quinta parte del volumen de la fase acuosa. Se secan sobre sulfato sódico los extractos orgánicos combinados, se filtran y se concentran en vacío hasta un residuo que tiene un volumen de 1 a 2 cc y que

25.

luego se coloca en una columna cromatográfica constituida por gel de sílice, mezclado con un pequeño volumen de cloruro de metileno. Se trata la columna con cloruro de metileno y los

eluatos se combinan y concentran en vacío hasta obtener un residuo que es cristalizado en acetona/hexano para obtener la D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona.

5. B. 21-acetato de D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona

10. Se mantiene a temperatura ambiente durante la noche una solución de 1 g de D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona en 10 cc de piridina y 1 cc de anhídrido acético. Se vierte la mezcla reaccional en agua helada y se filtra el precipitado resultante, constituido principalmente por 21-acetato de D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona, que se lava con agua y se seca. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

15. E J E M P L O 44.

D-nor-1,4-pregnadion-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona
(= D-nor-prednisolona) y su 21-acetato

20. A. D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona.

25. De la manera descrita en el ejemplo 35 se somete D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona a la acción de un cultivo de Corynebacterium simplex. Se aísla el producto resultante de la manera ya expuesta y se le purifica por cristalización en acetona/hexano, para obtener la

283961

D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona.

B. 21-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona

5. De la manera descrita en el ejemplo 43, B, se acetila D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona con anhídrido acético en presencia de piridina. Se aísla el producto de la manera ya expuesta y se le cristaliza en acetona/hexano, para obtener el 21-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona.
- 10.

E J E M P L O 45.

- 21-acetato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,11,20-triona (= acetato de D-nor-cortisona) y su análogo 1-dehidro (= acetato de D-nor-prednisona)
- 15.

- Se oxida una solución de 200 mg de 21-acetato de D-nor-4-pregnen-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona (el compuesto del ejemplo 43, B) en 15 cc de acetona con reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico, de la manera expuesta en el ejemplo 19. Se aísla el producto resultante de la manera ya expuesta y se le purifica por cristalización en acetona/hexano, para obtener el 21-acetato de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,11,20-triona.
- 20.

283961

5. De manera semejante, se oxida 21-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,11-diona (el compuesto del ejemplo 44, B) con reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico y se aísla y purifica el producto resultante para obtener 21-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,11,20-triona.

E J E M P L O 46.

10. D-nor-4-pregnen-11alfa,16beta,21-triol-3,20-diona, su 21-acetato y sus análogos 1-dehidro.

4. D-nor-4-pregnen-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona

15. Se somete D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona (el compuesto del ejemplo 40) a la acción de un cultivo del microorganismo Glomerella cingulata (n.T.C.C. 10534) de la manera siguiente: Cubetas de agar contienen el medio siguiente:

	Asparagina	10 g
	Glucosa	25 g
20.	KH_2PO_4	0,5 g
	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0,25 g
	Agua corriente	hasta 1 litro

25. y 1,5% en peso de agar se esterilizan durante 15 minutos a 121°C y a presión ligeramente superior a una atmósfera; luego se enfrían hasta unos 28°C, se escurren, se inoculan con

283961

un crecimiento vegetativo de un cultivo de Glomerella cingulata (A.T.C.C. 10534) y se incuban a temperatura de 28°C hasta que se produce gran esporulación.

5. Un matraz de Erlenmeyer de dos litros, que contiene 500 cc de un caldo del medio anterior esterilizado y enfriado de modo semejante, se inocula con esporas de una de las cubetas de agar abundantemente esporuladas y al medio de cultivo así obtenido se añaden 10 cc de antiespumoso Larex (1% de octadecanol en aceite de lardo); luego se incu-
10. ba el medio de cultivo durante 24 a 36 horas, a 28°C, en una sacudidora rotatoria New Brunswick ajustada a 280 vueltas por minuto. Al final de este período, se añade una solución de 500 mg de D-nor-4-pregnen-16alfa,21-diol-3,20-diona en 5 cc de etanol. Se vuelve a colocar el matraz en la sacudidora
15. rotatoria y se prosigue la incubación durante otro período de 24 a 30 horas. En este último período, se toman a intervalos muestras de 10 cc, que se extraen con cloroformo y se cromatografían con papel (según el método de Bush, modificado por Shull) empleando un sistema disolvente de tolueno/acetato de etilo e impregnando el papel con agua y acetona (ésta se halla presente como dispersante que se evapora rápidamente). Se prosigue la incubación hasta que la cromatografía de papel indica la transformación completa de la D-nor-4-pregnen-16 alfa, 21-diol-3,20-diona. Luego se extrae con cloroformo la mezcla
20. de caldo del matraz de Erlenmeyer y se evapora en vacío el cloroformo, para obtener un residuo de D-nor-4-pregnen-11alfa,16-alfa,21-triol-3,20-diona, que se recrystaliza de acetona/éter.
- 25.

B. D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona

Se somete 4-pregnen-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona a la acción de un cultivo del microorganismo Corynebacterium simplex, de la manera descrita en el ejemplo 35.

5. Se aísla el producto de la manera ya expuesta y se le cristaliza en acetona/éter, para obtener la D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona.

C. 21-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona

10.

Se enfría a -15°C una solución de 2 g de D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona en 10 cc de piridina y se le añaden a gotas 3 cc de una mezcla (3:1) de ácido acético y cloruro de acetilo. Terminada la adición, se agita la mezcla durante una hora a temperatura de -10 a -15°C , en condiciones anhidras. Se vierte la mezcla en agua helada, se filtra el precipitado resultante, constituido por 21-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona, se lava bien con agua y se seca. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

15.

20.

De manera semejante, la D-nor-4-pregnen-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona, después de reacción con ácido acético y cloruro de acetilo en piridina según el procedimiento que acaba de describirse, da el 21-acetato de D-nor-4-pregnen-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona.

25.

283961

E J E M P L O 47.

21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-16alfa,21-diol-3,20-diona.

A. 21-acetato de 11-metansulfonato de D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona.

5.

A una solución de 1 g de 21-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona en 10 cc de piridina enfriada a 0°C, se añade 1 cc de cloruro de metansulfonilo. Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se la vierte en agua helada que contiene bicarbonato sódico. Se agita la mezcla durante 10 minutos y luego se filtra el precipitado resultante, constituido por 21-acetato de 11-metansulfonato de D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona, se lava bien con agua y se seca. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

10.

15.

B. 21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-16alfa,21-diol-3,20-diona.

Se calienta a unos 100°C una solución de 2 g de acetato sódico anhidro en 20 cc de ácido acético y luego se le añaden 1,5 g de 21-acetato de 11-metansulfonato de D-nor-1,4-pregnadien-11alfa,16alfa,21-triol-3,20-diona. Se calienta la mezcla en reflujo durante 1½ horas y luego se la enfría y se la diluye con agua. Se filtra el preci-

20.

283961

pitado resultante y se le cristaliza en acetona/éter, con lo que se obtiene el 21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-16alfa,21-diol-3,20-diona.

- Alternativamente, el compuesto de este ejemplo puede prepararse así:
5. Se disuelve 1 g de 21-acetato de D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona (el compuesto del ejemplo 44, B) en una mezcla de 5 cc de dimetilformamida destilada y 5 cc de piridina seca y luego se añaden 0,5 cc de cloruro de metansulfonilo. Se calien-
 10. ta la mezcla a unos 80° durante una hora y luego se la vierte en agua helada mientras se agita. Al cabo de 10 minutos, se filtra el precipitado resultante, se le lava bien con agua y se le disuelve en acetona. Se seca la solución acetónica y luego se la concentra hasta obtener un residuo
 15. que contiene 21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-16alfa,21-diol-3,20-diona. Se purifica cromatografiando sobre Florisil, eluyendo primeramente con éter /hexano (1:1) y luego con éter. Se concentran los eluatos y luego se combinan las fracciones cristalinas y se recristaliza en acetona/éter.
 - 20.

283961

EJEMPLO 48

21-acetato de 9alfa-bromo-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona

5. Se enfría en un baño de hielo una solución de 500 mg de 21-acetato de D-nor-1,4,9(11)-pregnatrien-16alfa,21-diol-3,20-diona en una mezcla de 40 cc de tetrahidrofurano purificado y 8 cc de agua. Luego se añaden 250 mg de N-bromo-acetamida, seguido por 2,5 cc de ácido perclórico 1,5-n. Se agita la mezcla en la oscuridad, a temperatura ambiente, durante
10. 3 horas. Se añade agitando una solución de 500 mg de sulfito sódico en 5 cc de agua y luego se diluye la mezcla con agua y se la extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos combinados, primeramente con solución acuosa de bicarbonato sódico y luego con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío hasta obtener un residuo constituido principalmente por 21-acetato de 9alfa-bromo-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona. Se purifica por
15. cristalización en acetona/hexano.

20. EJEMPLO 49.

9alfa-fluoro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona (9alfa-fluoro-D-nor-prednisolona)

A. 21-acetato de 9beta,11beta-óxido-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona

25. A una solución de 300 mg de 21-acetato de 9alfa-

283961

5. bromo-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona en 20 cc de acetona se añaden 500 mg de acetato potásico. Se calienta la mezcla en reflujo durante 16 horas y luego se la concentra hasta un volumen de unos 10 cc bajo presión reducida y se vierte la solución residual en agua helada. Se filtra el precipitado resultante y se le cristaliza en acetona/hexano, para obtener el 21-acetato de 9beta,11beta-oxido-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona.

10. B. 21-acetato de 9alfa-fluoro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona.

15. En un recipiente de polietileno se deposita una solución de 500 mg de 21-acetato de 9beta,11beta-oxido-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona en 20 cc de cloruro de metileno y se la enfría en un baño de hielo. Se añaden agitando 2 cc de ácido fluorhídrico acuoso al 48% y luego se agita la mezcla enérgicamente en frío durante 3 horas. Se vierte la mezcla reaccional en solución acuosa fría de bicarbonato sódico y luego se separan las capas. Se lava la capa orgánica con agua y se la concentra bajo presión reducida hasta obtener 20. un residuo constituido principalmente por 21-acetato de 9alfa-fluoro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

2839A1

C. 9alfa-fluoro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona

- 50 mg de 21-acetato de 9alfa-fluoro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona se hidrolizan por agitación en 5 cc de metanol que contiene 0,12 cc de ácido perclórico al 70%, a temperatura ambiente, durante 16 horas.
- Se neutraliza la solución con solución de bicarbonato sódico al 5%, se la diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se combinan bajo presión reducida hasta obtener un residuo constituido principalmente por 9alfa-fluoro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

EJEMPLO 50.

15. 21-acetato de 9alfa-cloro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona

- A una solución de 100 mg de 21-acetato de 9beta, 11beta-oxido-D-nor-1,4-pregnadien-16alfa,21-diol-3,20-diona (el compuesto del ejemplo 49, A) en 20 cc de cloroformo a 0°C, se añaden 2 cc de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en cloroformo. Se mantiene la solución a 0°C durante 2 horas, se la lava a continuación, primeramente con solución de acetato sódico y luego con agua, y se la concentra bajo presión reducida hasta obtener un residuo constituido principalmente por 21-acetato de 9alfa-cloro-D-nor-1,4-pregnadien-

283961

11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.

5. Siguiendo un procedimiento semejante al expuesto en el ejemplo 49, C, puede hidrolizarse el compuesto de este ejemplo convirtiéndolo en el correspondiente 21-alcohol libre, o sea la 9alfa-cloro-D-nor-1,4-pregnadien-11beta,16alfa,21-triol-3,20-diona.

EJEMPLO 51.

10. D-nor-androstan-3alfa-ol-16-ona (D-nor-androsterona)

A. D-nor-5alfa-pregnan-3alfa-ol-20-ona

15. Se esterifica ácido D-nor-androstan-3alfa-ol-16beta-carboxílico (el compuesto del ejemplo 8, A) con anhidrido de ácido acético en piridina, según el procedimiento del ejemplo 10, A, y el 3-acetato resultante se hace reaccionar con cloruro de oxalilo según el método del ejemplo 10, B, para obtener el cloruro del ácido 3alfa-acetoxi-D-nor-androstan-16beta-carboxílico. Se trata este último compuesto con dimetil-cadmio de la manera que se ha expuesto en el ejemplo 10, C, y luego
20. se hidroliza la 3alfa-acetoxi-D-nor-5alfa-pregnan-20-ona resultante con carbonato potásico en metanol/agua según el procedimiento del ejemplo 10, D, con lo que se obtiene la D-nor-5alfa-pregnan-3alfa-ol-20-ona.

283961

B. 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-5alfa-pregnan-20-ona

- A una solución de 2,0 g de D-nor-5alfa-pregnan-3alfa-ol-20-ona en 20 cc de tetrahidrofurano y 5 cc de 2,3-dihidro-pirano, se añaden 0,05 cc de oxiclورو fosfórico. Se deja la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se la vierte en agua helada. Se filtra el precipitado resultante y se le purifica por cristalización en acetona/hexano, para obtener la 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-5alfa-pregnan-20-ona.
- 5.

10.

C. 16-acetato de 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-16beta-ol

- De manera semejante a la descrita en el ejemplo 36, B, se oxida 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-5alfa-pregnan-20-ona con ácido m-cloro-perbenzoico y se aísla el producto resultante, que es 16-acetato de 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-16beta-ol. Se purifica por cristalización en acetona/hexano.
- 15.

D. 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-16beta-ol

- Se hierven en reflujo durante 15 minutos 800 mg de 16-acetato de 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-
- 20.

283961

5. 16beta-ol, disueltos en 15 cc de una solución al 5% de hidróxido potásico en 90 cc de metanol acuoso. Luego se concentra la mezcla reaccional hasta la mitad aproximadamente de su volumen primitivo y se vierte el residuo en agua. Se filtra el precipitado resultante, se le lava con agua y se le seca, para obtener el 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-16beta-ol. Se purifica por cristalización en metanol acuoso que contiene una gota de piridina.

10. E. 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-16-ona

15. Se oxida una solución de 500 mg de 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-16beta-ol en 5 cc de piridina con reactivo de ácido crómico/piridina (a base de 0,5 g de CrO₃) según el procedimiento del ejemplo 22. Se purifica por cristalización en acetona/hexano el producto aislado y se obtiene así la 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-16-ona.

F. D-nor-androsterona

20. Se hierve en reflujo durante 30 minutos una solución de 500 mg de 3alfa-tetrahidropirani-oxi-D-nor-androstan-16-ona en 10 cc de etanol que contienen 100 mg de ácido p-toluensulfónico. Se enfría la mezcla reaccional y se la vierte

283961

en agua helada. Se filtra el precipitado resultante, se le lava bien con agua y luego se le seca para obtener principalmente D-nor-androstan-3alfa-ol-16-ona. Se purifica por cristalización en éter/pentano.

5.

EJEMPLO 52.

Acetato de D-nor-19-nor-testosterona

A. 3-acetato de D-nor-19-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona

De manera semejante a la expuesta en los ejemplos

10. 32 A, 32 C (procedimiento alternativo) y 32 D, se procede a:

1) tratar ácido 3beta-acetoxi-D-nor-19-nor-5-androsten-16beta-carboxílico (el compuesto del ejemplo 8, S) con cloruro de oxalilo; 2) tratar el cloruro de ácido 3beta-acetoxi-D-nor-19-nor-5-androsten-16beta-carboxílico resultante con dimetil-cadmio; y

15. 3) hidrolizar la 3beta-acetoxi-D-nor-19-nor-5-pregnen-20-ona así formada por medio de ácido clorhídrico metanólico, a fin de obtener la D-nor-19-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona.

B. Acetato de D-nor-19-nor-testosterona

20. De manera semejante a la descrita en las partes A a D del ejemplo 36, se procede a: 1) clorar D-nor-19-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona; 2) oxidar con ácido m-cloro-perbenzoico la 5,6-dicloro-D-nor-19-nor-pregnen-3beta-ol-20-ona resultante;

283961

- 3) tratar con yoduro sódico en acetona el 16-acetato de 5,6-dicloro-D-nor-19-nor-androstan-3beta,16beta-diol así formado; y 4) oxidar con reactivo de ácido crómico/ácido sulfúrico el 16-acetato de D-nor-19-nor-5-androsten-3beta,16beta-diol resultante, para obtener el acetato de D-nor-19-nor-testosterona.
- 5.

EJEMPLO 53.

D-nor-estradiol a partir de acetato de D-nor-19-nor-testosterona

10.

- De manera semejante a la expuesta en el ejemplo 35, se somete acetato de D-nor-19-nor-testosterona (preparado como se ha descrito en el ejemplo 52) a la acción de un cultivo de Corynebacterium simplex. El producto resultante se aísla de la manera ya descrita para obtener D-nor-estradiol (= D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3,16beta-diol).
- 15.

283961

N O T A

Exposita el invento se declara nueva y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes correspondientes en 1957 del 12 de enero de 1962 y de 1958 del 12 de enero de 1962, existiendo en ambas unida de invención:

1. Procedimiento para la preparación de D-nor-esteroides, caracterizado por fotolizarse un esteroide sustituido en el anillo D, de preferencia en una de las posiciones 15 y 17, por un grupo ceto, y en posición alfa respecto a dicho grupo ceto por un grupo diazo, disuelto en un disolvente orgánico inerte que contiene un compuesto que puede agregarse al enlace doble C-C de los cetenos, y los D-nor-esteroides así formados se aíslan y, si se desea, se transforman ulteriormente, por medio de reacciones conocidas en la química de los esteroides, en análogos D-nor de esteroides conocidos.
2. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como compuesto de partida un compuesto 16-diazo-17-ceto de la serie androestánica o estránica y por contener el disolvente agua,

283961

- amoníaco, un alcohol o una amina primaria o secundaria, y por aislarse de la mezcla reaccional obtenida por fotólisis los respectivos ácidos D-nor-16beta-carboxílicos, amidas de ácido D-nor-16beta-carboxílico, ésteres de ácido
5. D-nor-16beta-carboxílico o amidas N-sustituidas de ácido D-nor-16beta-carboxílico de la serie androsténica o estrénica, respectivamente, y, si se desea, por hacerse reaccionar ulteriormente como se ha indicado.
3. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por contener el disolvente agua, por convertirse el producto inmediato así obtenido, un ácido D-nor-16beta-carboxílico de la serie androsténica o estrénica, primeramente en el correspondiente cloruro de ácido, y por usarse dicho cloruro, si se desea, como
15. intermediario en la preparación de otros análogos D-nor de compuestos esteroides conocidos.
4. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3, para la preparación de análogos D-nor de esteroides conocidos de la serie pregnánica, androsténica o estrénica, caracterizado por usarse como compuesto de
20. partida un compuesto 16-diazo-17-ceto de la serie androsténica, por transformarse el cloruro intermediario de ácido D-nor-16-beta-carboxílico de la serie androsténica, por reacción con un compuesto organometálico tal como el

- dimetil-cadmio o con diazometano, en un derivado de D-nor-pregnano, por transformarse subsiguientemente dicho derivado de D-nor-pregnano, ya sea por reacciones conocidas en la química de los esteroides en posteriores análogos
5. D-nor de derivados pregnánicos conocidos, ya sea por degeneración oxidante de la cadena lateral en posición 16, seguida por posteriores transformaciones facultativas conocidas en la química de los esteroides, en análogos D-nor de derivados androstánicos conocidos, y por transformarse dichos derivados D-nor-androstánicos, si se desea, por pirólisis seguida por posteriores transformaciones facultativas conocidas en la química de los esteroides, en análogos D-nor de derivados estránicos conocidos.
- 10.
5. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 3, para la preparación de análogos D-nor de esteroides conocidos de la serie 19-nor-pregnánica o de la serie estránica, caracterizado por usarse como compuesto de partida un compuesto 16-diazo-17-ceto de la serie estránica, por transformarse el cloruro intermediario de ácido D-nor-16beta-carboxílico de la serie estránica, por reacción con un compuesto organometálico tal como el dimetil-cadmio o con diazometano, en un derivado de D-nor-19-nor-pregnano y por transformarse dicho derivado D-nor-19-nor-pregnano, por reacciones conocidas en la química de los esteroides, en posteriores análogos D-nor de deri-
- 15.
- 20.
- 25.

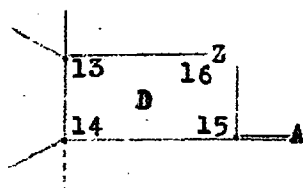
283961

- vados 19-nor-pregnánicos conocidos o bien, por degeneración oxidante de la cadena lateral en posición 16, seguida por ulterior transformación facultativa conocida en la química de los esteroides, en análogos D-nor de derivados estránicos conocidos.
- 5.
6. Procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse para la fotólisis del compuesto de partida radiación ultravioleta, de preferencia de una gama de longitud de onda cercana al espectro visible, y por usarse como disolvente un líquido transparente a dicha radiación, de preferencia dioxano o tetrahydrofurano.
- 10.
7. La aplicación del procedimiento de fotólisis de las reivindicaciones precedentes a la transformación de alfa-diazo-ciclopentanonas trans-fundidas muy en general, en los correspondientes ácidos ciclobutan-carboxílicos trans-fundidos y en los derivados funcionales de estos
- 15.
8. Procedimiento para la preparación de los esteroides alfa-diazo-ceto necesarios como compuestos de partida para el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por hacerse reaccionar con cloramina los alfa-oximino-ceto-esteroides correspondientes.
- 20.
9. Procedimiento para la preparación de compuestos

283961

16-diazo-17-ceto de la serie androstánica conforme a lo definido en la reivindicación 8, caracterizado por hacerse reaccionar con cloramina un derivado 16-oximino-17-ceto-androstánico correspondiente.

5. 10. Los procedimientos expuestos en la memoria descriptiva, con referencia particular a los Ejemplos, y los equivalentes de dichos procedimientos.
11. Los compuestos obtenibles por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o por procedimientos equivalentes.
10. 12. Derivados ciclobutánicos trans-fundidos.
13. Ácidos ciclobutan-carboxílicos trans-fundidos y sus derivados funcionales.
14. D-nor-esteroides.
15. 15. D-nor-esteroides que tengan en el anillo D la estructura siguiente:

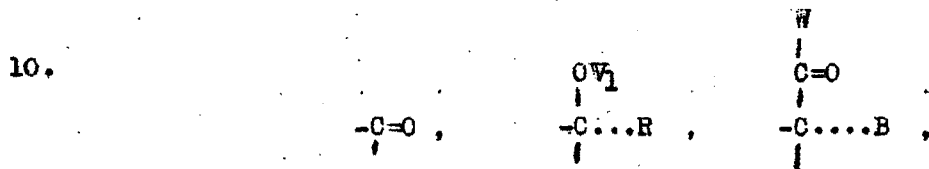


(I),

20. donde

5. A representa dos átomos de hidrógeno, un radical de alquileo inferior, un átomo de hidrógeno y un grupo de alquilo inferior (alfa o beta), un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno (alfa o beta), o un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo (de preferencia alfa) que puede estar esterificado, mientras

Z representa una de las agrupaciones siguientes:



en las que

15. B es un átomo de hidrógeno o el radical OV_2 ,
 R es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarburo que puede estar insaturado y/o substituido (en particular un radical de alquilo inferior, alqueno inferior, etinilo, beta-cloro-etinilo o propinilo) y

20. W es un grupo metilo, que a su vez puede estar substituido por un átomo de halógeno, o por el grupo OV_3 , o por el grupo OV_3 más un radical de alquilo inferior, en cuyo caso

- V_1 , V_2 y V_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, derivándose el grupo acilo, de preferencia, de un ácido carboxílico con 8 átomos de carbono a lo sumo, o (particularmente en el caso de V_3) de un ácido inorgánico tal como el ácido sulfúrico o el fosfórico;
5. incluidas las espirolactonas cuyo radical hidrocarburo R es idéntico a la porción hidrocarburo de V_1 ; e incluidos los derivados 20(20)-alquilidendioxi de dichos esteroides,
10. los derivados 15 α (16 α)-alquilidendioxi de aquellos de los mencionados D-nor-esteroides en los que A = (H, α -OH) y los derivados (21)-alquilidendioxi y 16 α (20), 20(21)-bis-alquilidendioxi de aquellos de los mencionados D-nor-esteroides en los que B = OH y W = CH₂OH.
15. 16. Compuestos D-nor-androstánicos y D-nor-estránicos substituidos en posición 16beta por una agrupación -CO-X donde X representa el radical que queda después de deducir el átomo activo de hidrógeno en un compuesto que puede ser agregado al enlace doble C-C de los cetenos, particularmente un grupo hidroxilo, alcoxi o amino, pudiendo este último grupo estar substituido por alquilo.
20. 17. D-nor-esteroides de la serie androstánica.
18. Acido D-nor-androstan-3beta-ol-16beta-carboxi-

lico y sus ésteres 16beta-alquílicos tales como el D-nor-androstan-3beta-ol-16beta-carboxilato metílico.

19. Acido D-nor-androstan-3alfa-ol-16beta-carboxílico.
20. Acido D-nor-androstan-3-on-16beta-carboxílico.
5. 21. Acido D-nor-4-androsten-3-on-16beta-carboxílico y sus ésteres 16beta-alquílicos tales como el D-nor-4-androstan-3-on-16beta-carboxilato metílico.
22. Acido D-nor-5-androsten-3beta-ol-16beta-carboxílico.
10. 23. Acido D-nor-4-androsten-3,11-dion-16beta-carboxílico.
24. Acido D-nor-4-androsten-11beta-ol-3-on-16beta-carboxílico.
25. Acido D-nor-1,4-androstadien-3,11-dion-16beta-carboxílico.
15. 26. Acido D-nor-1,4,9(11)-androstatrien-3-on-16beta-carboxílico.
27. Acido 9alfa-fluoro-D-nor-1,4-androstadien-11beta-ol-3-on-16beta-carboxílico.
20. 28. Acido 6alfa-metil-D-nor-1,4-androstadien-3,11-dion-16beta-carboxílico.

29. Acido 6alfa-fluoro-D-nor-1,4-androstadien-3,11-dion-16beta-carboxílico.
30. D-nor-testosterona.
31. 16alfa-metil-D-nor-testosterona.
5. 32. 16alfa-metil-D-nor-1,4-androstadien-16beta-ol-3-ona.
33. 16alfa-etinil-D-nor-testosterona.
34. D-nor-5alfa-androstan-3alfa-ol-16-ona.
35. 3-acetato del ácido D-nor-5alfa-androstan-3beta-ol-16beta-carboxílico.
10. 36. 3-acetato del ácido D-nor-5alfa-androstan-3alfa-ol-16beta-carboxílico.
37. 3-acetato del ácido D-nor-5-androsten-3beta-ol-16beta-carboxílico y sus 16-ésteres tales como el D-nor-3beta-acetoxi-5-androsten-16beta-carboxilato metílico.
15. 38. D-nor-esteroides de la serie estránica.
39. D-nor-estrona.
40. D-nor-estradiol.
41. 16alfa-etinil-D-nor-estradiol.

- 42. 16alfa-etinil-D-nor-5(10)-estren-16beta-ol-3-ona.
- 43. D-nor-19-nor-testosterona.
- 44. 16alfa-etinil-D-nor-19-nor-testosterona.
- 5. 45. 3-acetato del ácido D-nor-19-nor-5-androsten-3beta-ol-16beta-carboxílico.
- 46. Ester 3beta-metílico del ácido D-nor-2,5(10)-estradien-3beta-ol-16beta-carboxílico.
- 10. 47. Ester 3beta-metílico del ácido D-nor-1,3,5(10)-estratrien-3beta-ol-16beta-carboxílico y sus 16-ésteres tales como el D-nor-3beta-metoxi-1,3,5(10)-estratrien-16beta-carboxilato metílico.
- 48. D-nor-esteroides de la serie pregnánica.
- 15. 49. D-nor-progesterona.
- 50. 16alfa-alcanoiilo inferior-D-nor-progesterona.
- 51. 9alfa-fluoro-15-metil-D-nor-prednisolona.
- 20. 52. 6alfa-metil-D-nor-prednisolona.
- 53. D-nor-prednisona.
- 54. D-nor-prednisolona.
- 25. 55. 15-metil-D-nor-prednisolona.

56. 3-acetato de D-nor-5alfa-pregnen-3beta-ol-20-ona.
57. 3-acetato de D-nor-5alfa-pregnen-3alfa-ol-20-ona.
58. 3-acetato de D-nor-5-pregnen-3beta-ol-20-ona.
59. 3-acetato de D-nor-19-nor-5-pregnen-3beta-ol-
5. 20-ona.
60. 3-acetato de 21-diazo-D-nor-5-pregnen-3beta-ol-
20-ona.
61. 21-diazo-D-nor-4-pregnen-3,20-diona.
62. 21-acetato de D-nor-4-pregnen-21-ol-3,20-diona.
10. 63. Esteroides substituídos en el anillo D, particu-
larmente en una de las posiciones 15 y 17, por un grupo
ceto, y en posición alfa respecto a dicho grupo ceto, por
un grupo diazo.
15. 64. Compuestos 16-diazo-17-ceto de las series andros-
tánica y estránica.
65. 16-diazo-androstan-3beta-ol-17-ona.
66. 16-diazo-androstan-3alfa-ol-17-ona.
67. 16-diazo-androstan-3,17-diona.
20. 68. 16-diazo-4-androsten-3,17-diona.

283961

69. 16-diazo-5-androsten-3beta-ol-17-ona.
70. 16-diazo-4-androsten-3,11,17-triona
71. 16-diazo-4-androsten-11beta-ol-3,17-diona.
72. 16-diazo-1,4-androstadien-3,11,17-triona.
5. 73. 16-diazo-4-androsten-11alfa-ol-3,17-diona.
74. 16-diazo-1,4,9(11)-androstatrien-3,17-diona.
75. 16-diazo-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-1,4-andros-
tadien-3,17-diona.
76. 16-diazo-6alfa-metil-1,4-androstadien-3,11,17-
10. triona.
77. Procedimiento para la preparación de composicio-
nes terapéuticas con actividad hormonal esteroide, caracte-
rizado por ponerse en forma apta para administración
terapéutica un análogo D-nor, por lo menos, de un este-
15. roide fisiológicamente activo.
78. Procedimiento conforme a lo definido en la rei-
vindicación 77, caracterizado por mezclarse el D-nor-este-
roide con un excipiente farmacéutico usual, por lo menos.
79. Las composiciones hormonales obtenibles por el
20. procedimiento de la reivindicación 77 ó 78.

80. Composición hormonal que contiene por lo menos un análogo D-nor de un esteroide fisiológicamente activo y por lo menos un excipiente farmacéutico usual.

5. 81. Composición hormonal conforme a lo definido en la reivindicación 80, caracterizada por contener uno, por lo menos, de los compuestos definidos en las reivindicaciones 14 a 62.

13. ~~Reivindicación para la preparación de D-nor-esteroides:~~

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 152 páginas foliadas y escritas a máquina por un solo de una mano.

Madrid, a 3 de marzo de 1963.

15. ~~DEclaración 121.~~

D. de:

JANRE IBERN MIRALLES

P. P.

