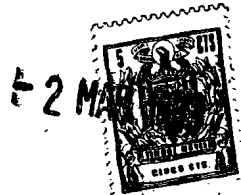


mc/

Caso 8620

285 920



PATENTE DE INVENCION

=====

a favor de

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

por:

" Procedimiento de obtención de compuestos esteroides "

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

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere a unos procedimientos para la preparación de nuevos esteroides, y más concretamente de nuevos compuestos de $11\beta, 16\alpha, 17\alpha$ -trihidroxi-20-oxo-4-



285920

pregnen y 4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol, y a los 16 α ,17 α -
acetales y cetales de estos β ,2-c/pirazoles.

5 Los nuevos compuestos obtenidos según el procedi-
miento objeto del presente invento tienen las fórmulas in-
dicadas por Fórmulas 1 en las adjuntas hojas de fórmulas,
donde la línea de trazos entre los carbonos 6 y 7 indica
que puede haber un doble enlace en esa posición; R' se re-
fiere a hidrógeno, flúor, hidroxilo, aciloxilo, fosfato mo-
nobásico y sus sales alcalinas; R es hidrógeno, acilo, al-
10 quilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo, un núcleo heterocí-
clico o derivados del mismo por substitución; X se refiere
a hidrógeno o flúor, e Y denota hidrógeno o grupos metilo,
flúor o cloro.

15 Los 16 α ,17 α -acetales y cetales de los preceden-
tes compuestos, a los que se refiere también en el presen-
te invento, tienen las fórmulas de estructura indicadas
por Fórmulas 2 en las hojas de fórmulas, donde la línea de
trazos entre los carbonos 6 y 7, y R, R', X e Y, tienen
los significados antedichos, y P, Q, estan seleccionados
20 del grupo integrado por hidrógeno, alquilo y arilo, y for-
man cicloalquilos con el carbono a que se unen.

25 Los precitados β ,2-c/pirazol-esteroides poseen
una gran actividad antiflogística, y son especialmente efi-
caces para el tratamiento de artritis y enfermedades afi-
nes, porque pueden administrarse por su acción cortisonoi-
de a dosis reducida, disminuyendo así al mínimo efectos se-
cundarios molestos.

30 Al preparar estos nuevos compuestos químicos, el
material de partida utilizado es una 16 α ,17 α ,21-trihidro-
xi-4-pregnen-3,20-diona oxigenada en 11, o un $\Delta^{4,6}$ -análogo

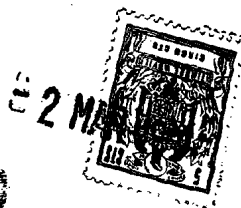


283920

de la misma, con una cadena lateral cortical protegida. La cadena lateral del esteroide puede estar protegida por un grupo etilendioxilo en el carbono 20, como se expone en el compuesto 1 del esquema de reacciones indicado por Fórmulas 4 en las hojas de fórmulas; donde X es un miembro del grupo compuesto por hidrógeno y flúor; Y es un miembro del grupo que forman metilo, flúor y cloro, y R pertenece al grupo consistente en hidrógeno, alquilos, cicloalquilos, aralquilos, arilos y un núcleo heterocíclicos, o sus derivados por substitución. También puede estar protegida formando el 16 α ,17 α -acetal o cetal juntamente con un grupo tetrahidropiraniilo en el carbono 21, según se indica en el compuesto 8 del esquema de reacciones indicado por Fórmulas 5, donde la unión indicada por la línea de trazos entre los átomos de carbono 6 y 7 indica que puede haber un doble enlace en esa posición; X es un miembro del grupo integrado por hidrógeno y flúor; Y pertenece al grupo formado por metilo, flúor y cloro, y R al grupo consistente en hidrógeno, alquilos, cicloalquilos, arilos, aralquilos, y un núcleo heterocíclico o derivados del mismo por substitución,

La 11-oxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona (o sus $\Delta^{4,6}$ -análogos) empleados como materiales de partida para los compuestos del esquema de reacción indicado por las Fórmulas 4, se preparan a expensas de las conocidas 11-oxi-17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-dionas, como se indica en el esquema de obtención de materias primas, indicado por Fórmulas 3, donde X es un miembro del grupo integrado por hidrógeno y flúor; Y es un miembro del grupo que forman metilo, flúor y cloro, y R pertenece al

285920



grupo compuesto por alquilos, cicloalquilos, arilos, aralquilos y un núcleo heterocíclico, o sus derivados por sustitución.

Entre los compuestos que pueden emplearse como materiales iniciales se cuentan los siguientes: 11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-3,20-diona, 6 α -cloro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-3,20-diona, 6 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-3,20-diona, 6 α -metil-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-3,20-diona, 9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-3,20-diona; 6 α -cloro-9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-3,20-diona, 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-3,20-diona, y 6 α -metil-9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-3,20-diona. Más adelante se exponen diversas técnicas para preparar materias primas específicas incluídas en el esquema de reacción indicado por Fórmula 5, a partir de productos intermedios conocidos.

Al tratar una 11-oxi-16 α , 17 α , 21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona (o un $\Delta^{4,6}$ -análogo de la misma) que tenga una cadena lateral protegida, con un formiato de alquilo e hidruro sódico en atmósfera inerte, se forma el correspondiente 2-hidroximetilenderivado, que puede mezclarse con los ésteres fórmicos respectivos. El 2-hidroximetilenderivado se designa en el esquema de reacción indicado por Fórmulas 4 por compuesto 2, y en el esquema de reacción indicado por Fórmulas 5 por compuesto 11. En una forma preferida de realización de este invento, el esteroide se disuelve en un disolvente como benceno o piridina, y la solución resultante se enfría a temperatura ambiente y se trata con

285920



formiato de etilo. El aire del sistema se reemplaza con nitrógeno, se añade hidruro sódico o alcóxido, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante varias horas.

5 El compuesto de 2-hidroximetileno y/o sus formiatos reaccionan con hidracina en una atmósfera inerte para formar el correspondiente $\beta,2\text{-c}$ pirazol.

10 Al tratar el 2-hidroximetileno compuesto con un alcohol ligero en presencia de un reactivo ácido, como ácido p-toluensulfónico, se forma el compuesto de 2-alcoximetileno correspondiente. Cuando el compuesto de alcoximetileno con cantidades variables del alcoximetilenderivado se hace reaccionar con una hidracina monosustituída, se forman los $\beta,2\text{-c}$ pirazolderivados sustituidos en N, indicados en las Fórmulas 7, donde X, Y y R tienen los significados antedichos. Los compuestos anteriores figuran en el esquema de reacción indicado por Fórmulas 4 como compuestos 3A y 3B, y en el esquema de reacción indicado por Fórmulas 5 como 12A y 12B. La mezcla de productos se puede separar por cromatografía. Los $\beta,2\text{-c}$ pirazoles N-sustituidos de estructura A se designan por $\beta,2\text{-c}$ pirazoles 1'-sustituidos, y los compuestos N-sustituidos de estructura B, por $\beta,2\text{-c}$ pirazoles 2'-sustituidos.

15
20
25
30 Al tratar un 2-hidroximetileno compuesto directamente con una arilhidracina monosustituída, sin formación intermedia del 2-alcoximetilenderivado, se forma generalmente uno de los isómeros en cantidades preponderantes, mientras que la reacción del 2-alcoximetileno compuesto con una arilhidracina monosustituída produce cantidades notables de ambos isómeros. Cuando estas reacciones tienen lugar con alquilhidracinas monosustituídas, pueden obtenerse mezclas



285920

comenzando con el 2-hidroximetilenesteroide y también con el 2-alcoximetilenesteroide. Asimismo puede resultar una mezcla de isómeros de la reacción de una hidracina monosustituída con un 2-hidroximetilencompuesto que contenga tal vez cantidades variables del 2-alcoximetilenderivado a causa de los procedimientos empleados, por ejemplo, recristalización en presencia de alcohol de una solución del 2-hidroximetilencompuesto del cual no se haya eliminado totalmente ácido.

10 Todos los grupos formiato presentes en el $\beta,2\text{-c}$ -pirazol resultante se pueden eliminar por tratamiento con metóxido sódico en metanol durante unos diez minutos a temperatura ambiente.

15 Entre las hidracinas monosustituídas que pueden emplearse para el procedimiento de este invento figuran: alquilhidracinas, como metilhidracina, etilhidracina, propilhidracinas, butilhidracinas, β -hidroxietilhidracinas; cicloalquilhidracinas; hidracinas monosustituídas que puedan derivarse de cualquier núcleo de anillo aromático o heterocíclico; incluso fenilhidracina y las fenilhidracinas sustituídas, tales como o-, m- y p-halofenilhidracinas, o-, m- y p-tolilhidracinas, o-, m- y p-alcoxifenilhidracinas, o-, m- y p-nitrofenilhidracinas, 1-hidracina-naftaleno; 2-hidracinpiridina, 3-hidracinpiridina, 4-hidracinpiridina, óxido de 4-hidracinpiridina y 2-hidracinpirimidina; aralquilhidracinas, como bencilhidracina y feniletilenhidracina.

25 Así se producen los correspondiente $\beta,2\text{-c}$ -pirazoles N-sustituídos, entre ellos N-alquil-, como N-metil-, N-etil, N-butil-, N-propil; derivados N-sustituídos posi-

30

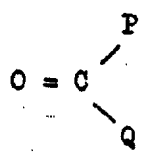
2 MAR



bles de cualquier núcleo aromático o heterocíclico, incluso N-fenil- y N-substituto-fenilderivados, como o-, m-, y p-halofenil-; o-, m- y p-tolil-; o-, m- y p-alcoxfenil-; o-, m- y p-nitrofenil-; N-(1"-naftil)-, N-(2"-piridil)-, N-(3"-piridil)-, N-(4"-piridil)-, N-(4"-piridiloxido)-, N-(2"-pirimidil)-; N-aralquil-, como N-bencil y N-fenil-tenil-4-pregnen- o 4,6-pregnadien- β ,2-e/ pirazoles.

Un grupo 11-ceto- se reduce al 11 β -hidroxi- empleando borohidruro sódico. El grupo 20-etilendioxi- se elimina calentando el esteroide, disuelto en un disolvente como metanol, con ácido sulfúrico acuoso.

El dihidroxiesteroide se convierte en el 16 α ,17 α -acetal o cetal tratándolo con un reactivo carbonilo de la fórmula general



donde P y Q se toman del grupo integrado por hidrógeno, alquilos y arilos, y son cicloalquilos conjuntamente con el carbono a que están unidos. Por ejemplo, una suspensión del 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol libre en cetona o aldehído se trata con un indicio de ácido perclórico y se agita a temperatura ambiente hasta disolución completa. Entre las cetonas y los aldehídos que sirven para este fin se cuentan acetaldehído, metiletilcetona, ciclohexanona y acetofenona.

En una forma preferida de realización del invento se utiliza acetona. A fin de simplificar más las fórmulas, el cetal expuesto en todos los esquemas es el 16 α ,17 α -

23920



isopropilidendioxid derivado, que se obtiene con acetona; pero se entiende que es posible emplear en su lugar otros acetales y cetales. El grupo 16 α , 17 α -acetonido puede eliminarse calentando brevemente con ácido fórmico al 60%.

5 El 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- (o 4,6-pregnadien-) $\Delta^{3,2-c}$ pirazol N-substituído (compuesto 6 del esquema de reacción de las Fórmulas 4) se convierte en su 21-aciloxiderivado tratán-
10 dolo con un equivalente de un acilante, por ejemplo, de un acilante ácido levicarboxílico de hidrocarburo, como anhídrido benzoico o cloruro de tercihutlaceto; de un anhídrido o haluro levialcanoico, como anhídrido acético o propiónico; o de un anhídrido polibásico, como el β, β -dimetilglutárico, el succínico y similares, en presencia
15 de una base orgánica, como piridina.

El 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- (o 4,6-pregnadien-) $\Delta^{3,2-c}$ pirazol no
20 substituído en N se convierte en su 21-acil derivado por reacción con dos equivalentes del acilante, para formar el 21-acetato de N-acilo, y calentamiento del último compuesto con ácido acético acuoso; luego se elimina selectivamente el grupo N-acilo.

Los productos según el invento comprenden, entre
25 otros, los siguientes: 11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ pirazol, 6 α -cloro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ pirazol, 6 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ pi-
30 razol, 11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ pirazol, 9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ pirazol, 6 α -cloro-9 α -



285920

fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen-
3,2-c/pirazol, 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetra-
hidroxi-20-oxo-4-pregnen-3,2-c/pirazol, 9 α -fluoro-11 β ,
16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen-3,2-c/
pirazol.

5

Este invento comprende también los 16 α , 17 α -aceta-
les y cetales de los compuestos precedentes, así como los
1'- y 2'-acil-, 1'- y 2'-alquil-, 1'- y 2'-cicloalquil-,
1'- y 2'-aralquil- y 1'- y 2'-substitutoderivados posibles
de cualquier núcleo aromático o heterocíclico de todos los
compuestos precitados, así como sus 16 α , 17 α -acetales y
cetales, y sus 21-acilatos.

10

Asímismo comprende el invento los $\Delta^{4,6}$ -análogos
de todos los compuestos precedentes.

15

Para convertir el grupo 21-hidroxi- de un 11 β , 21-
dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-
(o 4,6-pregnadien-) 3,2-c/pirazol N-sustituído (compues-
to 13 y 18 del esquema de reacción indicado en las Fórmu-
las 6, donde la línea de trazos entre los átomos de car-
bono 6 y 7 indica que puede haber un doble enlace en esta
posición; X es un miembro del grupo consistente en hidró-
geno y flúor, e Y pertenece al grupo integrado por metilo,
flúor y cloro en el correspondiente 21-desoxiderivado (com-
puesto 22), se hace reaccionar el 21-hidroxicompuesto con
cloruro de metansulfonilo en una base no acuosa, para for-
mar el 21-mesilato (compuesto 19). El 21-mesilato se calien-
ta con un yoduro de álcali para formar el 21-yodoesteroide
(compuesto 21), que se hace reaccionar con un bisulfuro de
metal alcalino para obtener el 21-desoxiderivado (compues-
to 22).

20

25

30



285920

Para convertir el grupo 21-hidroxi- de un 11 β ,
21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-
(o 4,6-pregnadien-) $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol no sustituido en N
(compuestos 6 y 13 del esquema de reaccion de las Fórmu-
5 las 5) en el 21-desoxiderivado, se convierte primero el
21-hidroxi en éter 21-tetrahidropiranílico (compuestos
7 y 12). Para ello se trata el esteroide con dihidropi-
rano en presencia de un reactivo acídico, como ácido clor-
hídrico concentrado. Luego se hace reaccionar el esteroi-
de con anhídrido acético en una base no acuosa, y se forma
10 el N-acetilderivado (compuesto 17). El grupo éster 21-
tetrahidropiranílico del compuesto 17 se retira luego tra-
tando una solución del esteroide en metanol con un ácido
p-toluensulfónico. El N-acetil-21-hidroxi-20-oxo-4-preg-
nen- (o 4,6-pregnadien-) $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol (compuesto 18) se
15 convierte después en el correspondiente 21-desoxiderivado
(compuesto 22) por el procedimiento ya descrito para el
pirazol N-sustituido. El grupo N-acetilo del compuesto
22 se elimina por último tratando el esteroide con metó-
xido sódico en metanol.
20

Los 21-desoxicompuestos del presente invento com-
prenden los que siguen: 11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-20-oxo-
4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol, 6 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α -trih-
droxi-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol, 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,
25 17 α -trihidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol, 11 β ,16 α ,
17 α -trihidroxi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol,
6 α -cloro-9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-20-oxo-4-
pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol, 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -
trihidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol, y 9 α -fluoro-
30 11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$

285920



pirazol.

Este invento comprende también los 16 α ,17 α -acetales y cetales de los compuestos anteriores, así como los 1'- y 2'-acil-, 1'- y 2'-alquil-, 1'- y 2'-cicloalquil-, 1'- y 2'-aralquilderivados y 1'- y 2'-substitutoderivados posibles de cualquier núcleo aromático o heterocíclico de todos los compuestos precitados, y además sus 16 α ,17 α -acetales y cetales. Igualmente comprende los $\Delta^{4,6}$ -análogos de todos los compuestos mencionados.

Los 21-fluoroderivados de todos los compuestos que anteceden se obtienen calentando el correspondiente 21-mesilato con un fluoruro de metal alcalino, con preferencia en un disolvente como dimetilformamida.

Los ésteres 21-dihidrofosfóricos (fosfatos monobásicos) se preparan por reacción del correspondiente 21-yodocompuesto con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico. Las sales monoalcalinas y dialcalinas se pueden obtener neutralizando el éster dihidrofosfórico con un hidróxido de metal alcalino. El tratamiento con metóxido alcalino adicional convertirá un N-acilo (R-acilo) en la amina libre (R-H) de la sal dialcalina, de donde puede obtenerse el dihidrofosfato poniéndole en contacto con una resina de intercambio iónico.

(Vease Fórmulas 8)

Los β ,2-c/pirazolcompuestos descritos en las estructuras precedentes forman sales como clorhidrato, sulfato, clorato, perclorato, picrato y tricloroacetato, tratándolas con el ácido respectivo.

Una variante del invento comprende composiciones farmacéuticas nuevas que contienen los nuevos β ,2-c/pira-



285920

zolderivados de la serie del pregnano incluidos como ejemplos en las precedentes fórmulas de estructura.

5 Los ejemplos siguientes ilustran métodos de realización del presente invento; pero debe entenderse que estos ejemplos se ofrecen con carácter ilustrativo, no limitativo.

EJEMPLO 1º

10 Una suspensión de 610 mg. de 21-acetato de 20-etilendioxio-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,11-diona en 50 ml. de benceno seco se agita en atmósfera de nitrógeno con 1 ml. de formiato de etilo y 450 mg. de una suspensión de hidruro sódico a un 54% en aceite mineral, a temperatura ambiente, por espacio de 19 horas. Luego se añade 1 ml. más de formiato de etilo y 350 mg. de hidruro sódico. Al cabo de dos horas, la mezcla reaccionante se enfría en un baño de hielo y se acidifica con un exceso de solución acuosa de fosfato monosódico. Se separan las capas, y la fase acuosa se extracta con éter, con acetato de etilo y con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se extractan con bicarbonato sódico, para eliminar impurezas. El producto se extrae luego en una solución acuosa de hidróxido sódico al 2%. La acidificación de los extractos alcalinos con ácido clorhídrico diluído da un producto que se recoge en cloruro de metileno. La solución se filtra y se evapora hasta sequedad, para obtener 20-atilendioxio-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,11-diona y/o formiatos del mismo.

15

20

25

285920



EJEMPLO 2º

Una porción de 25 mg. de 20-etilendioxi-6 α ,9 α -
difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-
3,11-diona y/o sus formiatos se disuelve en 0,6 ml. de eta-
5 nol. Se añade una porción de 0,032 ml. de un reactivo pre-
parado disolviendo 0,48 ml. de hidrato de hidracina en 0,96
ml. de etanol, y la mezcla se calienta a reflujo 45 minutos
bajo nitrógeno. Se eliminan las substancias volátiles en
vacío, y el residuo se extracta con cloruro de metileno ca-
10 liente. La solución de cloruro de metileno se filtra para
retirar materias insolubles, y se concentra hasta sequedad.
Se redissuelve en 3 ml. de metanol y 0,5 ml. de metóxido só-
dico en metano, y se deja bajo nitrógeno durante diez mi-
nutos. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la
15 mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua.
La eliminación de disolvente desecado deja 20-etilendioxi-
6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen-
3,2-c/pirazol.

EJEMPLO 3º

20 A una solución de 0,5 milimoles de 20-etilen-dioxi-
6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-
4-pregnen-3,11-diona y/o de sus formiatos en unos 3 ml. de
etanol absoluto se añade 0,6 milimol de acetato sódico, y
luego 0,6 milimol de sulfato de metilhidracina. La mezcla
25 se tiene a reflujo 40 minutos bajo nitrógeno, y se filtra
luego en caliente. El filtrado se concentra hasta sequedad,
se añade agua, y se retira el producto por filtración. Des-
pués de redissolverlo en 30 ml. de metanol y 5 ml. de metó-
xido sódico en metanol, se deja bajo nitrógeno durante diez

235928



5 minutos. El alcóxico se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación del disolvente desecado deja N-metil-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen-3,2-cpirazoles.

10 Se prepara una mezcla de 1'-metil- y 2'-metil-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen-3,2-cpirazol, del siguiente modo: Se deja reposar dos horas, a temperatura ambiente, una mezcla de 1 g. de 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,11-diona y/o sus formiatos, 200 ml. de metanol y 200 mg. de ácido p-toluen-sulfónico. La mezcla reaccionante se diluye luego con agua y se extracta con acetato de etilo. El extracto etilacético se lava dos veces con solución 2n de hidróxido sódico

15 acuoso, y luego con agua. Después de seca y se concentra en vacío, para obtener la 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-metoximetilen-4-pregnen-3,11-diona buscada.

20 Una mezcla de 500 mg. del 2-metoximetilenderivado precedente, 100 ml. de etanol y 1 ml. de metilhidracina se calienta bajo nitrógeno hasta disolverla, y luego se deja en reposo bajo nitrógeno por la noche, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava dos veces con hidróxido sódico 2,5n, y luego dos veces con agua. El extracto etilacético se deseca, se concentra y se cromatografía sobre Florosil o sílice gelatinosa, para obtener 1'-metil- y 2'-metil-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen-3,2-cpirazol.

25

30



Los 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-N-metil-11-oxo-4-pregnen- β ,2-g/ pirazoles se pueden preparar también como sigue: Una solución de 0,47 mol. de 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β ,2-g/ pirazol en 10 ml. de benceno se trata con 30-38 mg. de hidruro sódico a un 51% (en suspensión oleosa). Después de añadir 2-3 ml. de dimetilformamida (desechada sobre hidruro cálcico) y 5 ml. de yoduro de metilo, la mezcla se mantiene en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El producto se filtra, se lava con cloruro de metileno, y el filtrado y las lavaduras se concentran hasta sequedad. El residuo se trata con agua, y el producto filtrado da N-metil-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β ,2-g/ pirazol.

de conformidad con la técnica expuesta, pero empleando alquilantes distintos en vez de yoduro de metilo, se obtiene el correspondiente N-alquil-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β ,2-g/ pirazol.

Por los procedimientos anteriores, pero partiendo de los 2-hidroximetilenderivados de los compuestos que se citan en la página 4, se obtienen los correspondientes 1'-metil- y 2'-metilderivados.

EJEMPLO 4^a

Una mezcla de 90 mg. de 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,11-diona y sus formiatos, y 0,028 ml. de fenilhidracina, se somete a reflujo bajo nitrógeno en 1,2 ml. de etanol ab-

285920



5 soluto, durante 50 minutos. La mezcla reaccionante se concentra hasta sequedad. Después de añadir agua, se filtra el producto, y da un sólido amorfo. Este se re-
disuelve en 8 ml. de metanol y 2 ml. de metóxido sódico
10 Se neutraliza el alcóxido con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación del disolvente desecado deja 2'-fenil-20-etilen-
dioxo-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-
pregnen- β ,2-g/ pirazol.

15 Se prepara una mezcla de 1'-fenil- y 2'-fenil-20-
etilendioxo-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-
oxo-4-pregnen- β ,2-g/ pirazol del modo siguiente: Una mez-
de 1 g. de 20-etilendioxo-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-
15 trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,11-diona y sus
formiatos derivados, 200 ml. de metanol y 200 mg. de áci-
do p-toluensulfónico se deja reposar dos horas a tempe-
ratura ambiente. La mezcla de reacción se diluye luego
con agua y se extracta con acetato de etilo. El extracto
20 etilacético se lava dos veces con solución acuosa 2n de
hidróxido sódico, y luego con agua; después se deseca y
se concentra en vacío. La 20-etilendioxo-6 α ,9 α -difluo-
ro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-metoximetilen-4-pregnen-3,11-
diona se obtiene por cromatografía sobre alúmina lavada
25 con ácido y elución con mezclas de éter y cloroformo.

30 Una mezcla de 500 mg. del precitado 2-metoximeti-
lenesteroide, 100 ml. de etanol y 1 ml. de fenilhidracina
se calienta bajo nitrógeno hasta disolverla, y luego se
deja reposar durante la noche bajo nitrógeno, a temperatu-
ra ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato

285920



de etilo, se lava dos veces con ácido sulfúrico 2n, dos veces con hidróxido sódico 2,5n, y dos veces con agua. A continuación, el extracto etilacético se deseca, se concentra y se cromatografía sobre Florisil (silicato magnésico activado, hecho según la patente de EUA. 2393625) o sílice gelatinosa, para obtener 1'-fenil- y 2'-fenil-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

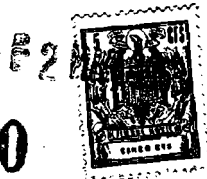
De acuerdo con los anteriores procedimientos, pero a partir del 2-hidroximetilenderivado obtenido de cada uno de los materiales de partida enumerados en la página 4, se obtienen los correspondientes 1'-fenil- y 2'-fenilderivados.

También de acuerdo con los métodos descritos, pero emplean otras hidracinas substituídas, como ciclohexilhidracina, p-tolilhidracina, p-clorofenilhidracina, p-metoxifenilhidracina o bencilhidracina en vez de fenilhidracina, se obtienen los correspondientes 1'- y 2'-ciclohexil-, 1'- y 2'-p-tolil-, 1'- y 2'-(p-clorofenil)-, 1'- y 2'-(p-metoxifenil)-, y 1'- y 2'-bencil-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazoles

EJEMPLO 5^o

Una mezcla de 111,5 mg. de 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,11-diona y/o sus formiatos se suspende en 2,5 ml. de etanol y se trata con 24,5 mg. de acetato sódico. Luego se añaden 48,5 mg. de clorhidrato de p-fluorofenilhidracina. Se reemplaza el aire del sistema por nitrógeno, y la mezcla se lleva rápidamente a temperatura de reflujo. Después de

285920



una hora á reflujo, la mezcla se concentra hasta sequedad. Se disuelve el residuo en éter, y la capa etérea se trata tres veces con ácido clorhídrico 2,5n, tres veces con hidróxido sódico 2,5n, y luego con agua; se deseca sobre sulfato magnésico, se filtra, y se concentra hasta sequedad en vacío. Después de redisolverla en 12 ml. de metanol y 2,0 ml. de metóxido sódico 1,33n en metanol, se deja diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación del disolvente desecado deja 2'-(p-fluorofenil)-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-pregnen- β ,2-c γ -pirazol.

Se prepara una mezcla de 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β ,2-c γ pirazol como sigue: Una mezcla de 1 g. de 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,11-diona y/o sus formiatos, 200 ml. de metanol y 200 mg. de ácido p-toluensulfónico se deja dos horas en reposo a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se diluye luego con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto etilacético se lava dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico, y seguidamente con agua; después se deseca y se concentra en vacío. La 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-metoximetilen-4-pregnen-3,11-diona se obtiene por cromatografía sobre alúmina lavada con ácido y elución con mezclas de éter y cloroformo.

Una mezcla de 500 mg. del 2-metoximetilenderivado,

285920



100 ml. de etanol y 1 ml. de p-fluorofenilhidracina se calienta bajo nitrógeno hasta disolverla, y luego se deja por la noche bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se
5 lava dos veces con ácido sulfúrico 2n, dos veces con hidróxido sódico 2,5n, y dos veces con agua. Los extractos etilacéticos se desecan, se concentran y se cromatografían sobre alúmina lavada con ácido, para obtener 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-20-etilendioxi-6 α , 9 α -difluoro
10 16 α , 17 α , 21-trihidroxi-11-oxo-pregnen- β , 2-c/7pirazoles.

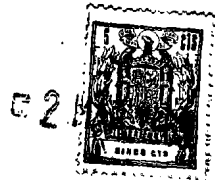
De conformidad con todos los procedimientos reseñados, pero comenzando con el 2-hidroximetilderivado obtenido de cada una de las materias primas enumeradas en la página 4, se obtienen los correspondientes 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-derivados.
15

EJEMPLO 6^a

Se añade borohidruro sódico (200 mg.) a una solución de 250 mg. de 20-etilendioxi-6 α , 9 α -difluoro-16 α , 17 α , 21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β , 2-c/7pirazol en 10
20 cc. de dimetilformamida. Al cabo de 18 horas, se retira la mayor parte del disolvente en vacío, en un evaporador giratorio; se añade agua, y se recoge el producto por filtración. Recristalizado en metanol, da 20-etilendioxi-6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen-
25 β , 2-c/7pirazol.

EJEMPLO 7^a

Una mezcla de 2,9 g. de 20-etilendioxi-6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-4-pregnen- β , 2-c/7pi-



razol, 100 ml. de metanol y 6 ml. de una solución preparada diluyendo 8 ml. de ácido sulfúrico con 100 ml. de agua, se somete una hora a reflujo y se concentra en vacío. El producto se extrae con acetato de etilo, y el extracto se lava con bicarbonato sódico acuoso, con sal y con agua. La mezcla se deseca sobre sulfato magnésico, y concentrada luego a sequedad, da 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

EJEMPLO 8º

El 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol (100 mg.) se calienta tres minutos con 10 ml. de acetona, a la que se ha añadido previamente una gota de ácido clorhídrico concentrado, y se deja reposar 24 horas a temperatura ambiente. Luego se vierte la mezcla en solución diluida de bicarbonato sódico, y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan, se secan sobre sulfato magnésico, y se concentran a sequedad, para obtener 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

De acuerdo con el procedimiento expuesto, pero comenzando con un N-alquil-, N-cicloalquil-, N-aril- o N-aralquil-6 α , 9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol, se obtienen los correspondientes N-alquil-, N-cicloalquil-, N-aril- o N-aralquil-6 α , 9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazoles.

Conforme a la técnica precedente, pero empleando una cantidad equivalente de otra cetona, como acetofenona,



se obtiene el correspondiente 16 α ,17 α -cetal.

EJEMPLO 9º

5 Se prepara el 21-acetato de N-acetil-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- Δ ^{3,2-c}/pirazol, a partir del 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- Δ ^{3,2-c}/pirazol, agitando 250 mg. del esteroide en 15 ml. de acetona que contiene 5 gotas de ácido perclórico al 70%. Pasa-
10 dos 30 minutos, se añade bicarbonato sódico acuoso, y se elimina la acetona en vacío. Se separa el residuo por filtración, se seca al aire, y se trata luego con 2 ml. de anhídrido acético y 2 ml. de piridina, durante 18 horas, a temperatura ambiente. Esta mezcla acetilada se retira
15 sobre un tambor en la bomba de aceite. El residuo se cristaliza en una mezcla de éter de petróleo y éter, y da 21-acetato de N-acetil-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- Δ ^{3,2-c}/pirazol.

20 Se somete hora y media a reflujo una solución de 5,73 g. de 21-acetato de N-acetil-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- Δ ^{3,2-c}/pirazol en 60 ml. de ácido acético al 80% (v/v). Esta solución se diluye con 400 ml. de agua de hielo, y se extracta con acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se lavan con agua y con solución saturada de bicarbonato sódico, se desecan y se evaporan hasta sequedad en
25 vacío. El residuo se disuelve en 150 ml. de acetona que contiene 2 ml. de ácido perclórico al 70%. Al cabo de 30 minutos se añade bicarbonato sódico acuoso, y se elimina



la acetona en vacío. El producto se extrae en cloroformo, que se lava con agua, se seca y se separa en vacío, para obtener, previa cromatografía sobre alúmina neutra, 21-acetato de 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

De acuerdo con estos procedimientos, pero empleando una cantidad equivalente de otro acilante en vez de anhídrido acético, se obtienen los correspondientes acilderivados.

Conforme a todos los métodos expuestos en los ejemplos 1^o a 9^o, pero comenzando en el ejemplo 1^o con 21-acetato de 20-etilendioxi-16 α , 17 α , 21-trihidroxi-4-pregnen-3, 11-diona o sus 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α -metil-, 9 α -fluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro- o 6 α -metil-9 α -fluoroderivados, en lugar de 21-acetato de 6 α , 9 α -difluoro-20-etilendioxi-16 α , 17 α , 21-trihidroxi-4-pregnen-3, 11-diona, se obtienen el correspondiente 11 β , 16 α , 17 α -tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol o sus 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α -metil-, 9 α -fluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro- o 9 α -fluoro-6 α -metilderivados, y los N-alquil-, N-cicloalquil-, N-aril-, N-aralquil- o N-heterocicloderivados, los 16 α , 17 α -acetónidos y los 21-aciloxiderivados de todos los 16 α , 17 α -acetónidos de los 11 β , 16 α , 17 α -tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazoles precedentes.

EJEMPLO 10.

Se suspende 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol (500 mg.) en 25 ml. de 2,3-dihidropirano. Se añaden



5 unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, y se aplica agitación magnética durante seis horas; luego, la solución se concentra en vacío. El residuo se tritura con éter de petróleo, y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, o de éter y éter de petróleo, para obtener 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-21-tetrahidropirani-
10 loxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-
15 $\Delta^{3,2-c}$ pirazol.

De conformidad con esta técnica, pero comenzando con 11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-
10 4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ pirazol o el 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α -
metil-, 9 α -fluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro- o 9 α -fluoro-
6 α -metilderivado del mismo, se obtiene el 11 β -hidroxi-
21-tetrahidropirani-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-
15 oxo-4-pregnen- $\Delta^{3,2-c}$ pirazol substituído respectivo.

EJEMPLO 11.

Se calienta a reflujo 21 acetato de 6,9 α -difluoro-
11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregna-
20 dien-3,20-diona (1,0 g.) con una mezcla de 1,0 g. de bicar-
bonato potásico en 10 ml. de agua y 90 ml. de metanol. Al
cabo de tres horas, se retira en vacío la mayor parte del
metanol, y el producto se extracta con acetato de etilo y
agua. La eliminación del acetato de etilo deja cristales
de 6,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropili-
25 dendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona.

EJEMPLO 12.

Se suspende 6,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,
17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (500 mg.)

285920



en 25 ml. de 2,3-dihidropirano. Se añaden unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, y se aplica agitación magnética durante seis horas; luego se concentra la solución en vacío. El residuo se tritura con éter de petróleo, y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, o de éter y éter de petróleo, para obtener 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-oxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona.

EJEMPLO 13.

10 Se disuelve la 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-oxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (350 mg.) en 25 ml. de benceno seco caliente, y la solución resultante se enfría a temperatura ambiente y se trata con 1,0 ml. de formiato de etilo recién
15 destilado. Se reemplaza el aire del sistema por nitrógeno, y se añaden 560 mg. de hidruro sódico (disperso al 58% en aceite mineral). Se evacua de nuevo el sistema y se llena de nitrógeno, y la mezcla se agita magnéticamente por la noche a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en un
20 exceso de solución acuosa saturada de fosfato monosódico, y el producto se extracta cuatro veces con benceno. Se lavan los extractos orgánicos tres veces con agua, y se desecan sobre sulfato sódico. La eliminación del disolvente deja el producto crudo, que se disuelve en éter y se
25 purifica como sal sódica por extracción en una solución al 10% de carbonato sódico. Los extractos alcalinos acuosos se acidifican de nuevo con un exceso de solución acuosa saturada de fosfato monosódico, y se extraen en éter y en cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se desecan



sobre sulfato sódico, y se evaporan hasta sequedad, para obtener 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
loxi-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropi-
lidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus formiatos.

5

EJEMPLO 14.

10

15

20

Se disuelven la 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropira-
niloxi-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropi-
lidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus formiatos
(565 mg.) en 9,0 ml. de etanol, y se tratan con una solu-
ción de hidrato de hidracina (60 mg. 1,2 equivalentes) en
1,0 ml. de etanol absoluto. La mezcla se somete a reflujo
alrededor de tres horas en atmósfera de nitrógeno, y luego
se evapora hasta sequedad a presión reducida. El residuo
se lava tres veces con agua fría, y el sólido amorfo resul-
tante se seca a 80°C. durante una hora en vacío intenso.
Se redisuelve en 30 ml. de metanol y 5 ml. de metóxido sódico
en metanol, y se deja diez minutos bajo nitrógeno. Se
neutraliza el alcóxido con ácido acético, y la mezcla se
diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La elimi-
nación del disolvente desecado deja 6,9 α -difluoro-21-te-
trahidropirani-
loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxo-20-oxo-4,6-pregnadien-3,20-pirazol.

EJEMPLO 15.

25

A una solución de 0,5 mmol. de 6,9 α -difluoro-21-
tetrahidropirani-
loxi-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,
17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus
formiatos en unos 3 ml. de etanol absoluto se añade 0,6
mmol. de acetato sódico, y luego 0,6 mmol. de sulfato de



285920

metilhidracina. La mezcla se somete a reflujo 40 minutos bajo nitrógeno, y se filtra en caliente. El filtrado se concentra hasta sequedad; se redisuelve en 50 ml. de metanol y 10 ml. de metóxido sódico 1,33n en metanol, y se
5 deja diez minutos en atmósfera de nitrógeno. Se neutraliza el alcóxido con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La separación del disolvente desecado deja N-metil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
10 loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-3,2-c/ pirazol.

Se prepara una mezcla de 1'-metil-, y 2'-metil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
15 loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-3,2-c/ pirazol del siguiente modo: Se trata con diazometano etéreo en exceso, durante una hora, 1 g. de 6,9 α -difluoro-21-tetra-
20 hidropirani-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona. La mezcla de reacción se concentra casi hasta sequedad en vacío; se agrega acetato de etilo, y se lava la capa orgánica dos
25 veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico y luego con agua. A continuación, se deseca el extracto etilacético, y se concentra en vacío. Por cromatografía sobre sílice gelatinosa se obtiene 6,9 α -difluoro-21-tetrahidro-
pirani-11 β -hidroxi-2-metoximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona.

Una mezcla de 580 mg. de este 2-metoximetilenderi-
vado, 10 ml. de etanol y 56 mg. (1,2 equivalentes) de metilhidracina se calienta tres horas bajo nitrógeno, y luego se deja reposar por la noche en atmósfera de nitrógeno
30 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye



285920

luego con acetato de etilo, se lava dos veces con ácido sulfúrico 2n, dos veces con hidróxido sódico 2,5n, y luego dos veces con agua. A continuación, el extracto etilacético se deseca, se concentra y se cromatografía sobre sílice gelatinosa, para obtener 1'-metil- y 2'-metil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
5 loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazoles.

También puede prepararse una mezcla de 1'-metil- y 2'-metil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
10 loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazoles del siguiente modo: Una solución de 0,47 mmol. de 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-
15 $\Delta^{3,2-c}$ /pirazol en 10 ml. de benceno se trata con 30-38 mg. de hidruro sódico a un 51% (suspensión en aceite); después de añadir 2-3 ml. de dimetilformamida (desechada sobre hidruro cálcico) y 5 ml. de yoduro de metilo, la mezcla se agita por la noche a temperatura ambiente. El pro-
20 ducto se filtra, se lava con cloruro de metileno, y el filtrado y las lavaduras se concentran hasta sequedad. El residuo se puede cromatografiar sobre sílice gelatinosa o Florisil, y da 1'- y 2'-metil-6,9 α -difluoro-21-tetrahi-
dropirani-
25 loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazoles.

De acuerdo con estas técnicas, pero empleando otros alquilantes en vez de yoduro de metilo, se obtienen los correspondientes N-alquil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-
30 pregnadien- $\Delta^{3,2-c}$ /pirazoles.

920



En concordancia con todos los procedimientos anteriores, pero comenzando con los 2-hidroximetilenderivados de los compuestos que se citan en la página 4, se obtienen los respectivos 1'-metil- y 2'-metilderivados.

5

EJEMPLO 16.

10

15

20

Una mezcla de 565 mg. de 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus formiatos, y 130 mg. (1,2 equivalentes) de fenilhidracina, se someten tres horas a reflujo en atmósfera de nitrógeno en 8 ml. de etanol absoluto. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. Se añade agua, y se filtra el producto, que da un sólido amorfo; éste se lava sucesivamente con agua, ácido diluido, agua y éter de petróleo. Se redisuelve en 50 ml. de metanol y 10 ml. de metóxido sódico 1,33n en metanol, y se tiene diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación del disolvente desecado deja 2'-fenil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-3,2-c/7pirazol.

25

Se prepara una mezcla de 1'-fenil- y 2'-fenil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-3,2-c/7pirazol como sigue: Se trata una hora con diazometano etéreo en exceso 1 g. de 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus formiatos en 50 ml. de dioxano seco. La mezcla de reacción se concentra casi has-



35920

ta sequedad en vacío; se añade acetato de etilo, y la
capa orgánica se lava dos veces con solución acuosa 2n
de hidróxido sódico, y luego con agua. Seguidamente,
el extracto etilacético se deseca y se concentra en va-
oío.

5

La 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -
hidroxi-2-metoximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
4,6-pregnadien-3,20-diona se obtiene por cromatografía
sobre sílice gelatinosa.

10

Una mezcla de 580 mg. de este 2-metoximetilenes-
teroi-10 de, 10 ml. de etanol y 130 mg. (1,2 equivalentes)
de fenilhidracina se calienta bajo nitrógeno hasta disol-
verla, y luego se deja por la noche en atmósfera de ni-
trógeno a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante

15

se diluye con acetato de etilo, se lava dos veces con
ácido sulfúrico 2n, dos veces con hidróxido sódico 2,5n,
y luego dos veces con agua. A continuación, el extracto
etilacético se deseca, se concentra y se cromatografía sobre
sílice gelatinosa a Florisil, para obtener 1'-fenil- y

20

2'-fenil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -hi-
droxi-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-
3,2-e/ pirazoles.

25

De acuerdo con estas técnicas, pero comenzando
con el 2-hidroximetilenderivado que se obtiene de cada
unos de los materiales de partida relacionados en la pá-
gina 4, se obtienen los correspondientes 1'-fenil- y 2'-
fenilderivados.

30

Siguiendo los precedentes métodos, pero emplean-
do otras hidracinas substituídas, por ejemplo, ciclohe-
xilhidracina, p-tolilhidracina, p-clorofenilhidracina,

1920



p-metoxifenilhidracina o bencilhidracina en vez de fenil-
hidracina, se obtienen los correspondientes 1'- y 2'-ciclo-
hexil-, 1'- y 2'-p-tolil-, 1'- y 2'-p-clorofenil-, 1'- y 2'-
p-metoxifenil, y 1'- y 2'-bencil-6,9 α -difluoro-21-tetra-
5 hidropirani-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-
4,6-pregnadien- β ,2-c/ pirazoles.

EJEMPLO 17.

Una muestra de 565 mg. de 6,9 α -difluoro-21-tetra-
hidropirani-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -
10 isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus for-
miatos se suspende en 10 ml. de etanol, y se trata con
100 mg. (1,2 equivalentes) de acetato sódico; a continua-
ción se añaden 195 mg. (1,2 equivalentes de clorhidrato de
p-fluorofenilhidracina. El aire del sistema se reemplaza
15 por nitrógeno, y se lleva rápidamente la mezcla a tempera-
tura de reflujo. Después de una hora de reflujo, la mez-
cla se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve
en éter; la capa etérea se trata tres veces con ácido clor-
hídrico 2,5n, luego tres veces con hidróxido sódico 2,5n,
20 y finalmente con agua. La capa etérea se deseca sobre sul-
fato magnésico, se filtra y se concentra hasta sequedad en
vacío. Se redisuelve en 50 ml. de metanol y 10 ml. de me-
tóxido sódico 1,33n en metanol, y se deja diez minutos ba-
jo nitrógeno. Se neutraliza el alcóxido con ácido acético,
25 y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con
agua. La eliminación del disolvente desecado deja 2'-(p-
fluorofenil)-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -
hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-
 β ,2-c/ pirazol.

235920



Se prepara una mezcla de 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
xi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-
pregnadien- $\overline{3,2-c}$ pirazoles del modo siguiente: Se trata
5 durante una hora con diazometano etérea en exceso 1 g. de
6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-2-hi-
droximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-
3,20-diona y/o sus formiatos en 50 ml. de dioxano seco.
La mezcla de reacción se concentra casi hasta sequedad en
10 vacío; se añade acetato de etilo, y la capa etérea se lava
dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico, y
luego con agua. A continuación, el extracto etilacético se
desecha y se concentra en vacío. La 6,9 α -difluoro-21-te-
trahidropirani-11 β -hidroxi-2-metoximetilen-16 α ,17 α -
15 isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona se obtiene por
cromatografía sobre alúmina neutra.

Una mezcla de 500 mg. de los 2-metoximetilenderi-
vados, 100 ml. de etanol y 1 ml. de p-fluorofenilhidracina
se calienta bajo nitrógeno hasta disolverla, y luego se
20 deja reposar por la noche en atmósfera de nitrógeno a tem-
peratura ambiente. La mezcla reaccionante se diluye con
acetato de etilo, se lava dos veces con ácido sulfúrico
2n, dos veces con hidróxido sódico 2,5n, y dos veces con
agua. Seguidamente, los extractos etilacéticos se desecan,
25 se concentran y se cromatografían sobre alúmina neutra, y
dan 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-6,9 α -difluo-
ro-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopro-
pilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- $\overline{3,2-c}$ pirazoles.

Siguiendo todas las técnicas anteriores, pero con
30 el 2-hidroximetilenderivado que se obtiene de cada uno de



los materiales de partida enumerados en la página 4, se obtienen los correspondientes 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-derivados.

De conformidad con el procedimiento que antecede, pero empleando cada una de las hidracinas monosustituidas relacionadas en la página 6, se obtienen los correspondientes 1'- y 2'-substitutoderivados del precitado 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/ pirazol.

EJEMPLO 18.

Se disuelve 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/ pirazol (40,0 mg.) en 0,5 ml. de metanol, y se trata con 1,82 ml. de una solución de 500 mg. de ácido p-toluensulfónico monohidratado en 25 ml. de metanol. La mezcla se mantiene cuatro horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina en vacío, y el residuo se trata con 3 ml. de acetato de etilo. El material insoluble se separa por filtración, y la capa orgánica se lava dos veces con 2 ml. de bicarbonato sódico al 10% y otras dos con 2 ml. de agua. El producto se deseca sobre sulfato magnésico, se filtra, y el disolvente se evapora en un baño de vapor. El residuo se deslíe con una pequeña cantidad de cloruro de metileno, y la suspensión se filtra y se deseca en vacío, para obtener 23,0 mg. de 6,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/ pirazol.

De conformidad con el procedimiento anterior, pero comenzando con un N-alquil-, N-cicloalquil-, N-aril-,

285920



5 N-acil- o N-aralquil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-
pregnadien- β ,2-c/pirazol, se obtiene el correspondiente
6,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxo-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol substituído.

EJEMPLO 19.

10 A una solución de 100 mg. de 6,9 α -difluoro-11 β ,
21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-preg-
nadien- β ,2-c/pirazol en 2 ml. de piridina se añaden 2 ml.
de anhídrido acético. La mezcla se deja por la noche en
reposo a temperatura ambiente. A continuación se añade una
mezcla de hielo y agua. Después de unos 30 minutos de
reposo, se extracta el producto con acetato de etilo. El
extracto etilacético se lava sucesivamente con agua, ácido
15 sulfúrico normal frío como hielo, bicarbonato sódico en
solución acuosa saturada, y agua (hasta que la capa acuosa
quede neutra). La solución etilacética se deseca con sul-
fato sódico anhidro. Luego se destila el disolvente a
unos 40°C. en vacío, para obtener el 21-acetato de N-ace-
20 til-6,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropili-
dendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol, que se ais-
la mediante adición de agua y filtración.

25 Se calienta hora y media a reflujo una solución de
5,73 g. de 21-acetato de N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β ,21-
dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregna-
dien- β ,2-c/pirazol en 60 ml. de ácido acético al 80%
(v/v). Esta solución se diluye con 400 ml. de agua de
hielo, y se extracta con acetato de etilo. Los extractos
etilacéticos se lavan con agua y con solución saturada de



bicarbonato sódico, se desecan y se evaporan hasta sequedad en vacío.

5 El residuo se disuelve en 150 ml. de acetona, que contiene 2 ml. de ácido perclórico al 70%. Al cabo de 30 minutos, se añade bicarbonato sódico acuoso, y se elimina la acetona en vacío. El producto se extrae en cloroformo, que se lava con agua, se deseca y se destila, dejando, previa cromatografía sobre alúmina neutra, 21-acetato de 10 6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/7pirazol.

De acuerdo con estos procedimientos, pero empleando una cantidad equivalente de otro acilante en lugar de anhídrido acético, se obtienen los respectivos acilderivados.

15

EJEMPLO 20.

Se añade 6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/7pirazol (1,5 g.) a 150 ml. de ácido fórmico 60% a reflujo. A los 20 minutos se enfría la solución, y se vierte en hielo y agua. Pasadas 18 horas, el 6,9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/7pirazol se recoge por filtración y se deseca.

20

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con el correspondiente N-alquil-, N-cicloalquil-, N-aril- o N-aralquil-6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/7pirazol, se obtiene el correspondiente N-alquil-, N-cicloalquil-, N-aril- o N-aralquil-6,9 α -difluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/7pirazol.

25

285920



Conforme a todas las técnicas indicadas en los ejemplos 11 a 20, pero comenzando en el ejemplo 11 con 21-acetato de 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona, o con su 6-cloro-, 6-fluoro-, 6-metil-, 9-fluoro-, 6-cloro-9 α -fluoro- o 9 α -fluoro-6-metilderivado, en vez del 21-acetato de 6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona, se obtiene el correspondiente 11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β , 2-c/ pirazol o su derivado 6-cloro-, 6-fluoro-, 6-metil-, 9 α -fluoro-, 6-cloro-9 α -fluoro- o 9 α -fluoro-6-metilderivado, y los N-alquil-, N-cicloalquil-, N-aril- y N-aralquilderivados, los 16 α , 17 α -acetónidos y el 21-aciloxiderivado de todos los 16 α , 17 α -acetonidos y 11 β , 16 α , 17 α -tetrahidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β , 2-c/ pirazoles precitados.

EJEMPLO 21.

A una solución de 100 mg. de 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-loxi-11 β -hidroxi-16 α -17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β , 2-c/ pirazol en 2 ml. de piridina se añaden 2 ml. de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar por la noche a temperatura ambiente. Se concentra a sequedad en vacío, y da N-acetil-6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-loxi-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β , 2-c/ pirazol.

Sin purificarla más, se disuelve esta substancia en 5 ml. de metanol, que contiene 20 mg. de ácido p-toluen-sulfónico. La mezcla se tiene cuatro horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en vacío, se añade acetato de etilo, y la capa orgánica se lava varias veces



205920

con bicarbonato sódico diluido. Eliminando el disolvente, tras cromatografía sobre alúmina neutra se obtiene N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol.

5

EJEMPLO 22.

A una solución de 85 mg. de N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidro-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol en 0,5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0,03 ml. de cloruro de metansulfonilo.

10

La mezcla resultante se deja reposar alrededor de una hora a una temperatura aproximada de 0°C. Se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado que se forma se recupera por extracción en acetato de etilo, que se lava con agua, se deseca y se evapora, para obtener 21-mesilato de N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol.

15

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con N-alquil-, N-cicloalquil-, N-aril- o N-aralquil-6 α , 9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol en lugar del N-acilderivado, se obtiene el correspondiente 21-mesilato.

20

EJEMPLO 23.

A 180 mg. de 21-mesilato de N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol disueltos en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro sódico. La mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante una hora aproximadamente, y la solución reaccionante se enfría a tempera-

25



285920

5 tura ambiente y se diluye con agua. La extracción con acetato de etilo, seguida de desecación y eliminación del disolvente, da N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-21-yodo-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregna-dien- β ,2-c γ pirazol.

EJEMPLO 24.

10 Se disuelve N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-21-yodo-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregna-dien- β ,2-c γ pirazol (100 mg.) en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfito sódico, y la mezcla se calienta a reflujo alrededor de una hora. La solución reaccio-
15 nante se enfría, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Después de eliminar el acetato de etilo en vacío, se deja por la noche el residuo bajo nitrógeno en 5 ml. de metanol, y se añade 1 ml. de metóxido sódico molar en metanol. El disolvente se evapora luego en vacío, se añade acetato de etilo, y, después de lavar con agua, se deseca y elimina el disolvente. Por cromatografía del
20 residuo sobre alúmina neutra se obtiene algo de 6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c γ pirazol.

EJEMPLO 25.

25 Se prepara fosfato monoargéntico por reacción de 32 g. de fosfato triargéntico con 10 ml. de ácido fosfórico al 100%, mezclando bien en un matraz redondo de tres bocas y un litro de capacidad. El fosfato monoargéntico se lava con dos porciones de éter etílico, que se separa



por decantación, para eliminar algo de ácido fosfórico. Se añaden unos 200 ml. de acetonitrilo, para cubrir el fosfato monoargéntico, y se calienta la mezcla a temperatura de reflujo. A continuación se añaden 20 g. de N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-21-yodo-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/ pirazol, y la mezcla se tiene 75 minutos a reflujo en atmósfera de nitrógeno, agitando. Se enfría la mezcla reaccionante alrededor de una hora a temperatura ambiente. Se añaden 200 g. de agua de hielo, y el acetonitrilo se retira en vacío a menos de 25°C. Se ajusta el pH de la suspensión acuosa obtenida a 6,4, agregando 23 ml. de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se forma un precipitado, que se retira por filtración y se lava con agua hasta que no se aprecie en el líquido nada de material que absorba luz ultravioleta. El filtrado y el agua de lavar se reúnen y se desecan a baja temperatura, para separar del agua un material sólido; éste se tritura con un total de 770 ml. de metanol en siete porciones. El material insoluble en metanol se separa por filtración. Luego se concentra el filtrado en vacío hasta 200 ml. y se pasa por una columna que contiene 60 g. de una resina de intercambio catiónico ("IR-120") en su forma de hidrógeno. Se lava la columna con metanol hasta que las lavaduras no contengan nada de material capaz de absorber luz ultravioleta. El eluato, con las lavaduras, se concentra hasta un volumen de 15 ml. y se añaden 150 ml. de éter. El precipitado que se forma se recupera por filtración, se lava con éter y se deseca durante 16 horas en un desecador, para obtener 21-dihidrofosfato de N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -

- 39 - 285920



isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazol.

Las sales monoalcalinas y dialcalinas del 21-fosfato monobásico se obtienen neutralizando el éster dihidrofosfórico con un metóxido de metal alcalino.

5

EJEMPLO 26.

A una solución de 62 mg. de 21-mesilato de N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol en 1 ml. de dimetilformamida anhidra recién destilada se añade fluoruro potásico anhidro suficiente para obtener una solución saturada. Se calienta la mezcla a 110°C. durante 20 horas. Se añade agua a la solución enfriada, y el producto se extrae en cloroformo, se deseca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El producto resultante es una mezcla de 17 α , 21-epoxi-11 β -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol y 21-fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol; estos compuestos se separan por cromatografía de partición, o por cromatografía sobre sílice gelatinosa.

20

EJEMPLO 27.

Se trata N-acetil-6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazol (60 mg.), bajo nitrógeno, con 1,0 ml. de metóxido sódico molar en 10 ml. de metanol. Pasada una hora, se elimina el metanol en vacío, y el producto se extrae con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación de acetato de etilo desecado da 6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-

25



β ,2-c/pirazol.

EJEMPLO 28.

Se añade 6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol
5 (1,5 g.) a 150 ml. de ácido fórmico al 60% a reflujo. A
los 20 minutos, se enfría la solución, y se vierte en hie-
lo y agua. Pasadas 18 horas, se recoge 6,9 α -difluoro-
11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/
pirazol, y se deseca.

10

De acuerdo con todos los procedimientos indicados
en los ejemplos 21 a 28, pero comenzando en el ejemplo 21
con 11 β -hidroxi-21-tetrahidropiranioloxi-16 α ,17 α -iso-
propilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y su deri-
15 vado 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α -metil-, 9 α -fluoro-, 6 α ,
9 α -difluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro- o 6 α -metil-9 α -fluoro-
roderivado; u 11 β -hidroxi-21-tetrahidropiranioloxi-16 α ,
17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/pira-
zol o su 6-cloro-, 6-fluoro-, 6-metil-, 9 α -fluoro-, 6-
20 cloro-9 α -fluoro- o 9 α -fluoro-6 α -metilderivado, se obtiene
el correspondiente 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 9 α -fluoro-,
6 α ,9 α -difluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro-, 6 α -metil- o 9 α -
fluoro-6 α -metil-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-20-oxo-4-preg-
nen- β ,2-c/pirazol o 6-cloro-, 6-fluoro-, 6-metil-, 9 α -
25 fluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro- o 9 α -fluoro-6-metil-11 β ,
16 α ,17 α -trihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol
y los 16 α ,17 α -acetónidos de todos los compuestos precita-
dos.

285920



Conforme a todas las técnicas de los ejemplos 22 a 26 y 28, pero comenzando en el ejemplo 22 con un N-alkuil-, N-cicloalquil-, N-aril- o N-aralquil-11 β -hidroxi-21-tetrahidropirani-
loxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-preg-
nen- ζ 3,2-c/pirazol o su 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α -metil-,
9 α -fluoro-, 6 α ,9 α -difluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro-, o 9 α -
fluoro-6 α -metilderivado; o N-alkuil-, N-cicloalquil-, N-
aril- o N-aralquil-11 β -hidroxi-21-tetrahidropirani-
loxi-16 α ,
17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- ζ 3,2-c/pirazol,
o sus 6-cloro-, 6-fluoro-, 6-metil-, 9 α -fluoro-, 6-cloro-9 α -
fluoro-, 9 α -fluoro-6-metilderivados, se obtiene el corres-
pondiente 6 α -cloro-, 6 α -fluoro-, 6 α -metil-, 9 α -fluoro-,
6 α ,9 α -difluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro- o 9 α -fluoro-6 α -
metil, N-alkuil-, N-cicloalquil-, N-aril- o N-aralquil-11 β ,
16 α ,17 α -trihidroxi-20-oxo-4-pregnen- ζ 3,2-c/pirazol, o 6-
cloro-, 6-fluoro-, 6 α -cloro-9 α -fluoro- o 9 α -fluoro-6-metil-
N-alkuil-, N-cicloalquil-, N-aril- o N-aralquil-11 β ,16 α ,17 α -
trihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- ζ 3,2-c/pirazol, y los 16 α ,
17 α -acetónidos de los precedentes compuestos.

EJEMPLO 29.

Se disuelve 6,9 α -difluoro-21-tetrahidropirani-
loxi-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-2'-fenil-
4,6-pregnadien- ζ 3,2-c/pirazol (40,0 mg.) en 0,5 ml. de meta-
nol, y se trata con 1,82 ml. de una solución de 500 mg. de
ácido p-toluensulfónico monohidratado en 25 ml. de metanol.
La mezcla se mantiene cuatro horas a temperatura ambiente.
Se elimina el disolvente en vacío, y se trata el residuo con
2 ml. de acetato de etilo. El material insoluble se separa
por filtración, y la capa orgánica se lava dos veces con 2 ml.

285820

2 MAR



de bicarbonato sódico al 10% y dos veces con 2 ml. de agua. El producto se deseca sobre sulfato magnésico, se filtra, y el disolvente se separa en un baño de vapor. El residuo se deslíe con un poco de cloruro de metileno, y la suspen-
5 sión se filtra y se deseca en vacío, para obtener 23,0 mg. de 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-2'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2-c/pirazol.

A una solución de 85 mg. de 6,9 α -difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-2'-fenil-
10 4, 6-pregnadien- β , 2-c/pirazol en 0,5 ml. de piridina, en-
friada a 0°C., se añaden 0,03 ml. de cloruro de metansul-
fonilo. Se deja reposar aproximadamente la mezcla una
hora alrededor de 0°C.; se añade agua a la mezcla de reac-
ción, y el precipitado que se forma se recupera por ex-
15 tracción en acetato de etilo, que se lava con agua, se
deseca y se destila, para obtener 21-mesilato de 6,9 α -
difluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
20-oxo-2'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2-c/pirazol.

A 180 mg. de 21-mesilato de 6,9 α -difluoro-11 β ,
20 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-2'-fenil-
4, 6-pregnadien- β , 2-c/pirazol disueltos en 10 ml. de ace-
tona se añaden 300 mg. de yoduro sódico. La mezcla re-
sultante se calienta a temperatura de reflujo, durante una
hora aproximadamente, y la solución reaccionante se enfría
25 a temperatura ordinaria y se diluye con agua. Extractan-
do con acetato de etilo, desecando y eliminando el disol-
vente, se obtiene 6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-21-yodo-
16 α , 17 α -isopropilidendioxi-2'-fenil-20-oxo-4, 6-pregna-
dien- β , 2-c/pirazol.

30 Se disuelve 6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-21-yodo-



16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregna-
dien- β ,2-c/pirazol (100 mg.) en una mezcla de 5 ml. de
agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se
añaden 500 mg. de bisulfito sódico, y la mezcla se ca-
5 lienta alrededor de una hora a reflujo. La solución reac-
cionante se enfría, se diluye con agua, y se extracta con
acetato de etilo. Después de eliminar este último en va-
cío, se deja por la noche bajo nitrógeno el residuo en 5
ml. de metanol y 1 ml. de metóxido sódico molar en meta-
10 nol. Se elimina el disolvente en vacío, se añade aceta-
to de etilo, y, después de lavar con agua, se deseca y
elimina el disolvente. Por cromatografía del residuo so-
bre alúmina neutra se obtiene 6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-
16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregna-
15 dien- β ,2-c/pirazol.

Se añade 6,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/
pirazol (1,5 g.) a 150 ml. de ácido fórmico al 60% a reflu-
jo. Pasados 20 minutos, se enfría la solución, y se vier-
20 te en hielo y agua. A las 18 horas se recoge por filtra-
ción 6,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-20-oxo-2'-
fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol, y se deseca

EJEMPLO 30.

Se somete a reflujo 21-acetato de 11 β ,21-dihidro-
25 xi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-
3,20-diona (1,0 g.) con una mezcla de 1,0 g. de bicarbo-
nato potásico en 10 ml. de agua y 90 ml. de metanol. A
las tres horas se elimina en vacío la mayor parte del me-
tanol, y el producto se extracta con acetato de etilo y



agua. La evaporación del acetato de etilo deja cristales de 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona.

5 Se suspende 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona (500 mg.) en 25 ml. de 2,3-dihidropirano. Se añaden unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, y se aplica agitación magnética durante seis horas; luego, la solución se concentra en vacío. El residuo se tritura con éter de petróleo, y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, o de éter y éter de petróleo, para obtener 21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona.

10
15 Se disuelve 21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona (350 g.) en 25 ml. de benceno seco caliente, y la solución resultante se enfría a temperatura ordinaria y se trata con 1,0 ml. de formiato de etilo recién destilado. Se reemplaza el aire del sistema por nitrógeno, y se añaden 560 mg. de hidruro sódico (disperso al 58%) en aceite mineral. Se evacua de nuevo el sistema, y se llena de nitrógeno; la mezcla se agita magnéticamente a temperatura ordinaria por la noche, y se vierte luego en un exceso de solución acuosa saturada de fosfato monosódico. El producto se extracta cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos se lavan tres veces con agua, y se desecan sobre sulfato sódico. La eliminación del disolvente deja el producto crudo, que se disuelve en éter y se purifica como sal sódica mediante extracción en una solución de carbonato sódico al 10%. Los extractos alcalinos acuosos se acidifican de nuevo con un exceso de solución acuosa saturada de

205920



fosfato monosódico, y se extraen en éter y en cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se desecan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad, para obtener 21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus formiatos.

Se somete durante unas tres horas a reflujo, bajo nitrógeno, en 8 ml. de etanol absoluto, una mezcla de 565 mg. de 21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus formiatos y 130 mg. (1,2 equivalentes) de fenilhidracina. Se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad. Se añade agua, y se filtra el producto, que deja un sólido amorfo; éste se lava sucesivamente con agua, ácido diluído, agua, y éter de petróleo. Se redisuelve en 50 ml. de metanol y 10 ml. de metóxido sódico 1,33n, y se deja diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Eliminando el disolvente desecado, se recoge 2'-fenil-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-6-metil-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-3,2-c/pirazol.

Se prepara una mezcla de 1'-fenil- y 2'-fenil-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-6-metil-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-3,2-c/pirazol del modo siguiente: Se trata durante una hora con diazometano etanólico en exceso 1 g. de 21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona y/o sus formiatos en 50 ml. de dioxano seco. La mezcla de reacción se concentra casi hasta sequedad en vacío, se añade acetato de etilo,

285920



y se lava la capa orgánica dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico y luego con agua. El extracto etilacético se deseca y se concentra en vacío.

5 Por cromatografía sobre sílice gelatinosa se obtiene 21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-2-metoximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona.

10 Se calienta bajo nitrógeno una mezcla de 580 mg. del precedente 2-metoximetilenesteroide, 10 ml. de etanol y 130 mg. (1,2 equivalentes) de fenilhidracina, hasta disolverla, y luego se deja bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava dos veces con ácido sulfúrico 2n, dos veces con hidróxido sódico 2,5n, y dos veces con agua. El extracto etilacético se deseca, se concentra y se cromatografía sobre sílice gelatinosa o Florisil, para obtener 1'-fenil- y 2'-fenil-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-6-metil-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2- γ pirazol.

20 Se disuelve 6-metil-21-tetrahidropirani-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2- γ pirazol (40,0 mg.) en 0,5 ml. de metanol, y se trata con 1,82 ml. de una solución de 500 mg. de ácido p-toluensulfónico monohidratado en 25 ml. de metanol. La mezcla se mantiene cuatro horas a temperatura ambiente.

25 Se elimina el disolvente en vacío, y el residuo se trata con 3 ml. de acetato de etilo. Se separa el material insoluble por filtración, y la capa orgánica se lava dos veces con 2 ml. de bicarbonato sódico al 10% y dos veces con 2 ml. de agua. El producto se deseca sobre sulfato

30



magnésico, se filtra, y el disolvente se separa en baño de vapor. El residuo se deslíe con una pequeña cantidad de cloruro de metileno, y la dispersión se filtra y se deseca en vacío, para obtener 23,0 mg. de 6-metil-11 β , 21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol.

Se trata el 11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol con una mezcla de 1,5 ml. de piridina y 1,5 ml. de anhídrido acético, y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se retiran los disolventes en vacío, se añade agua, y se separa por filtración 21-acetato de 11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-2,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol. Después de desecar, el compuesto se disuelve en cloruro de metileno, se añaden unas gotas de HCl 2,5n, y se concentra la mezcla hasta sequedad. Finalmente, se recristaliza el clorhidrato de 21-acetato de 11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol obtenido.

Se añade 11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol (1,5 g.) a 150 ml. de ácido fórmico al 60% a reflujo. Veinte minutos después se enfría la solución, y se vierte en hielo y agua. Pasadas 18 horas, se recoge por filtración 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol, y se deseca.

A una solución de 85 mg. de 11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-5-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol en 0,5 ml. de piridina, enfriada a 0°C.



se añade 0,03 ml. de cloruro de sulfonilmetano. La mezcla resultante se deja aproximadamente una hora en reposo alrededor de 0°C. Luego se añade agua a la mezcla de reacción, y el precipitado que se forma se recupera por extracción en acetato de etilo, que se lava con agua, se deseca y se elimina, para obtener 21-mesilato de 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- $\overline{3,2-c}$ pirazol.

A 180 mg. de 21-mesilato de 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- $\overline{3,2-c}$ pirazol disueltos en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro sódico. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante cosa de una hora, y la solución reaccionante se enfría a temperatura ordinaria y se diluye con agua. Por extracción con acetato de etilo, seguida de desecación y eliminación del disolvente, se recoge 11 β -hidroxi-21-yodo-16 α , 17 α , isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- $\overline{3,2-c}$ pirazol.

Se disuelve 11 β -hidroxi-21-yodo-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- $\overline{3,2-c}$ pirazol (100 mg.) en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfito sódico, y la mezcla se calienta alrededor de una hora a reflujo. La solución reaccionante se enfría, se diluye con agua y se extracta con acetato de etilo. Después de eliminar este último en vacío, se deja el residuo durante la noche bajo nitrógeno, en 5 ml. de metanol y 1 ml. de metóxido sódico molar en metanol. Luego se retira el disolvente en vacío, se añade acetato de etilo, y, después de lavar con agua, se deseca y elimi-



na el disolvente. Por cromatografía del residuo sobre
alúmina neutra se obtiene algo de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien-
3,2-c/pirazol.

5 Se añade 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendio-
xi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien-3,2-c/pirazol
(1,5 g.) a 150 ml. de ácido fórmico al 60% a reflujo. Pa-
sados 20 minutos, la solución se enfría y se vierte en hie-
lo y agua. A las 18 horas se recoge por filtración 11 β ,
10 16 α ,17 α -trihidroxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien-
3,2-c/pirazol, y se deseca.

EJEMPLO 31.

Una suspensión de 610 mg. de 21-acetato de 20-eti-
lendioxi-9 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,11-
15 diona en 50 ml. de benceno seco se agita 19 horas en atmós-
fera de nitrógeno con 1 ml. de formiato de etilo y 450 mg.
de una suspensión de hidruro sódico a un 54% en aceite mi-
neral, a temperatura ambiente. Luego se añaden 1 ml. más
de formiato de etilo y 350 mg. de hidruro sódico. Pasadas
20 dos horas, la mezcla reaccionante se enfría en un baño de
hielo, y se acidifica con un exceso de solución acuosa de
fosfato monosódico. Se separan las capas, y la fase acuo-
sa se extracta con éter, con acetato de etilo y con cloru-
ro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se extractan
25 con bicarbonato sódico, para eliminar impurezas. A continua-
ción se extrae el producto en una solución acuosa de hidró-
xido sódico al 2%. Acidificandó los extractos alcalinos
con ácido clorhídrico diluído, se obtiene un producto que
se recoge en cloruro de metileno. La solución, filtrada y



evaporada hasta sequedad, da 20-etilendioxi-9 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,11-diona y/o sus formiatos.

5 Se disuelve en 0,6 ml. de etanol una porción de 25 mg. de 20-etilendioxi-9 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,11-diona y/o sus formiatos. Se añade una porción de 0,032 ml. de un reactivo preparado disolviendo 0,48 ml. de hidrato de hidracina en 0,96 ml. de etanol, y la mezcla se somete 45 minutos a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Se eliminan las sustancias volátiles en vacío, y el residuo se extrae con cloruro de metileno caliente. La solución clorometilénica se filtra, para eliminar impurezas, y se concentra hasta sequedad. Se redisuelve en 3 ml. de metanol y 0,5 ml. de metóxido sódico en metanol, y se deja diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Eliminando el disolvente desecado, queda 20-etilendioxi-9 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β ,2- γ pirazol.

10

15

20

Se añade borohidruro sódico (200 mg.) a una solución de 250 mg. de 20-etilendioxi-9 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-11-oxo-4-pregnen- β ,2- γ pirazol en 10 cc. de dimetilformamida. Al cabo de 18 horas, la mayor parte del disolvente se elimina en vacío en un evaporador giratorio; se añade agua, y se recoge el producto por filtración. Recristalizado en metanol, da 20-etilendioxi-9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-4-pregnen- β ,2- γ pirazol.

25

30 Se somete una hora a reflujo y se concentra en va-



cfo una mezcla de 2,9 g. de 20-etilendioxi-9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, 100 ml. de metanol y 6 ml. de una solución preparada diluyendo 8 ml. de ácido sulfúrico hasta 100 ml. con agua.

5 El producto se extracta con acetato de etilo, y el extracto se lava con bicarbonato sódico acuoso, solución salina y agua. La mezcla se deseca sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad, para obtener 9 α -fluoro-11 β , 16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

10

Se calienta durante tres minutos 9 α -fluoro-11 β , 16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol (100 mg.) con 10 ml. de acetona, a la que se ha añadido una gota de ácido clorhídrico concentrado, y se deja reposar 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte luego en solución diluída de bicarbonato sódico, y se extracta con acetato de etilo. Los extractos se lavan, se desecan sobre sulfato magnésico, y se concentran a sequedad, para obtener 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

15

20

Se prepara 21-acetato de N-acetil-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, a partir de 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α , 21-tetrahidroxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, agitando 250 mg. del esteroide en 15 ml. de acetona que contiene 5 gotas de ácido perclórico al 70%. Pasados 30 minutos, se añade bicarbonato sódico acuoso, y se evapora la acetona en vacío. El residuo se separa por filtración, se seca al aire, y se trata con 2 ml. de anhídrido acético y 2 ml. de piridina durante 18 horas, a temperatura ambien-

25

30

1920



te. Esta mezcla acetilada se recoge sobre un tambor en la bomba de aceite. El residuo se cristaliza en una mezcla de éter de petróleo y éter, y da 21-acetato de N-acetil-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol.

5

Se somete hora y media a reflujo una solución de 5,73 g. de 21-acetato de N-acetil-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol en 60 ml. de ácido acético al 80% (v/v).

10

Esta solución se diluye con 400 ml. de agua de hielo, y se extracta con acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se lavan con agua y con solución saturada de bicarbonato sódico, se desecan, y se evaporan hasta sequedad en vacío. El residuo se disuelve en 150 ml. de acetona que contiene 2 ml. de ácido perclórico al 70%. Pasados 15 30 minutos, se añade bicarbonato sódico acuoso, y se elimina la acetona en vacío. El producto se extrae en cloroformo, que se lava con agua, se deseca y se evapora en vacío, y, previa cromatografía sobre alúmina neutra, da 20 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol.

15

20

Se suspende 9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol (500 mg.) en 25 ml. de 2,3-dihidropirano. Se añaden unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, y se agita magnéticamente por espacio de seis horas; seguidamente, la solución se concentra en vacío. El residuo se tritura con éter de petróleo, y se recrystaliza en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, o de éter y éter de petróleo, para obtener 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-tetrahidropirani-

25

30



loxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/
pirazol.

5 A una solución de 100 mg. de 9 α -fluoro-21-tetra-
hidropirani-loxi-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendio-
xi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/
pirazol en 2 ml. de piridina se
añaden 2 ml. de anhídrido acético. La mezcla se deja re-
posar durante la noche a temperatura ambiente, y se con-
centra luego hasta sequedad en vacío, para recoger N-ace-
til-9 α -fluoro-21-tetrahidropirani-loxi-11 β -hidroxi-16 α ,
10 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/
pirazol.

15 Sin más purificación, se disuelve esta substan-
cia en 5 ml. de metanol que contiene 20 mg. de ácido p-
toluensulfónico. La mezcla se mantiene cuatro horas a
temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en vacío,
se añade acetato de etilo, y la capa orgánica se lava va-
rias veces con bicarbonato sódico diluido. Eliminando
el disolvente desecado, queda N-acetil-9 α -fluoro-11 β ,
21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-preg-
nen- β , 2-c/
pirazol.

20 A una solución de 85 mg. de N-acetil-9 α -fluoro-
11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-preg-
nen- β , 2-c/
pirazol en 0,5 ml. de piridina, enfriada a 0°C.
se añade 0,03 ml. de cloruro de metansulfonilo. La mez-
cla resultante se deja reposar alrededor de una hora a
25 0°C. aproximadamente. Luego se añade agua a la mezcla de
reacción, y el precipitado que se forma se recupera por
extracción en acetato de etilo, que se lava con agua, se
deseca y se elimina, para recoger 21-mesilato de N-ace-
til-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropiliden-
30 20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/
pirazol.



A 180 mg. de 21-mesilato de N-acetil-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol, disueltos en 10 ml. de acetona, se añaden 300 mg. de yoduro sódico. La mezcla resultante se calienta a reflujo alrededor de una hora, y la solución reaccionante se enfría a temperatura ordinaria y se diluye con agua. Extrayendo con acetato de etilo, desecando y eliminando el disolvente, se obtiene N-acetil-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-yodo-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol.

Se disuelve N-acetil-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-yodo-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol (100 mg.) en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfito sódico, y la mezcla se calienta alrededor de una hora a reflujo. La solución reaccionante se enfría, se diluye con agua, y se extracta con acetato de etilo. Después de retirar el acetato de etilo en vacío, se deja el residuo durante la noche bajo nitrógeno en 5 ml. de metanol y 1 ml. de metóxido sódico molar en metanol. Se retira luego el disolvente en vacío, se añade acetato de etilo, y, después de lavar con agua, se deseca y elimina el disolvente. Cromatografiado el residuo sobre alúmina neutra, deja algo de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol.

Se trata N-acetil-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/ pirazol (60 mg.), bajo nitrógeno, con 1,0 ml. de metóxido sódico molar en 10 ml. de metanol. Al cabo de una hora se elimina el metanol en vacío, y el producto se extracta



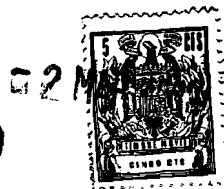
con acetato de etilo y se lava con agua. Eliminando el acetato de etilo desecado, queda 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- $\overline{3,2-c}$ 7-pirazol.

5 Se añade 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen- $\overline{3,2-c}$ 7pirazol (1,5 g.) a 150 ml. de ácido fórmico al 60% a reflujo. Pasados 20 minutos, la solución se enfría y se vierte en hielo y agua. A las 18 horas, se recoge por filtración 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\overline{3,2-c}$ 7pirazol, y se deseca.

10 Los 21-acetatos de 20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,11-diona empleados como materiales de partida para el compuesto 1 del esquema de reacción de las fórmulas 4, se preparan comenzando con la conocida 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, de acuerdo con los procedimientos siguientes, que se describen en particular sólo con referencia a la 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, pero son aplicables en general a todos los materiales de partida definidos por el compuesto 1.

15 En un separador de agua Dean-Stark, se somete ocho horas a reflujo una mezcla de 500 mg. de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, 4 ml. de etilenglicol, 25 ml. de benceno y 25 mg. de ácido p-toluensulfónico monohidratado. La mezcla de reacción se enfría, y se añaden cantidades pequeñas de piridina y acetato de etilo. Después de extractar con bicarbonato sódico diluido, se desecan y eliminan en vacío las capas orgánicas. Todo el material crudo se disuelve en 2 ml.

285920



de piridina y 2 ml. de anhídrido acético, y se deja durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad sobre un evaporador rotativo en la bomba de aceite. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con bicarbonato sódico diluido. Seguidamente, la capa etilacética se deseca, y el acetato de etilo se evapora en vacío. Por cromatografía sobre alúmina básica se obtiene 21-acetato de 3,20-bis(etilendioxi)-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-5-pregнено.

Se añade una solución de 400 mg. de 21-acetato de 3,20-bis(etilendioxi)-6 α ,9 α -difluoruro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6-pregнено en 4 ml. de piridina al complejo formado por adición de 400 mg. de trióxido de cromo a 4 ml. de piridina. La mezcla se revuelve bien y se deja por la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua; luego se extracta con éter, y dos veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavan con ácido sulfúrico acuoso diluido, alrededor de 0°C., y después con bicarbonato sódico diluido. El disolvente orgánico se deseca y se elimina en vacío. El material remanente se purifica por cristalización y da 21-acetato de 3,20-bis(etilendioxi)-6 α ,9 α -difluoro-17 α ,21-dihidroxi-5-pregnen-11-ona.

Se añade a gotas cloruro de tionilo (0,45 ml.) a una solución magnéticamente agitada de 850 mg. de 21-acetato de 3,20-bis(etilendioxi)-6 α ,9 α -difluoro-17 α ,21-dihidroxi-5-pregnen-11-ona en 5 ml. de piridina, a -5°C. Después de 18 horas a esta temperatura, la mezcla reaccionante se vierte en una solución agitada de bicar-



bonato sódico helado. El producto se extrae en cloro-
formo, y la capa clorofórmica se deseca y elimina. Por
cromatografía sobre alúmina básica se obtiene 21-aceta-
to de 21-hidroxi-3,20-bis(etilendioxi)-6 α ,9 α -difluoro-
5,16-pregnadien-11-ona.

5

Una solución de 266 mg. de tetróxido de osmio en
5 ml. de benceno se añade a gotas a una solución agitada
de 465 mg. de 21-acetato de 21-hidroxi-3,20-bis(etilen-
dioxo)-6 α ,9 α -difluoro-5,16-pregnadien-11-ona en 10 ml.
de benceno y 0,3 ml. de piridina. Pasada una hora, se
añaden 12 ml. de metanol y luego una solución de 1,3 g.
de sulfito sódico y 1,3 g. de bicarbonato potásico en 18
ml. de agua. Esta mezcla se agita vigorosamente por es-
pacio de tres horas, y se filtra. El sólido pardorroji-
zo obtenido se agota con acetato de etilo caliente. Las
capas orgánicas reunidas se lavan con agua y se concen-
tran hasta sequedad. Por cristalización en metanol se
obtiene 21-acetato de 3,20-bis(etilendioxi)-6 α ,9 α -di-
fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-5-pregnen-11-ona.

10

15

20

Se calienta veinte minutos en baño de vapor una
solución de 150 mg. de 21-acetato de 3,20-bis(etilendio-
xi)-6 α ,9 α -difluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-5-pregnen-
11-ona en 3 ml. de ácido acético glacial; se vierte en
hielo y agua, y se extrae en cloroformo. La capa orgáni-
ca se lava con bicarbonato sódico acuoso hasta eliminar to-
do el ácido. Evaporando la capa clorofórmica desecada,
queda un residuo que se cromatografía sobre alúmina bási-
ca y da una fracción que, después de cristalizar en me-
tanol, es 21-acetato de 20-etilendioxi-6 α ,9 α -difluoro-
16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,11-diona (compuesto

25

30

2 MAR



1 del esquema de reacción de las fórmulas 4).

Los 21-acetato de 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -
isopropilidendioxi-4-pregnen- (y 4,6-pregnadien-) 3,20-dio-
na empleados como materias primas para el compuesto 8 del
5 esquema de reacción de las fórmulas 5 se preparan a par-
tir de productos intermedios conocidos, siguiendo las si-
guientes técnicas:

La conocida 9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetra-
hidroxi-4-pregnen-3,20-diona se convierte en 21-acetato
10 de 9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropiliden-
dioxo-4,6-pregnadien-3,20-diona mediante reacción con
acetona en presencia de un indicio de ácido perclórico,
para formar el acetónido; después, con anhídrido acético
en presencia de piridina, para obtener el 21-acetato; y
15 finalmente, con cloranilo, para producir 21-acetato de
9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
4,6-pregnadien-3,20-diona.

De manera análoga, las conocidas 11 β , 16 α , 17 α ,
21-tetrahidroxi-6 α -metil-4-pregnen-3,20-diona y 9 α -fluo-
20 ro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-6 α -metil-4-pregnen-3,20-
diona se convierten en los correspondientes 21-acetato de
11 β , 21-dihidroxi-6-metil-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-
4,6-pregnadien-3,20-diona y su 9 α -fluoroderivado.

El 21-acetato de 6-cloro- o de 5-cloro-9 α -fluoro-
25 11 β , 21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregna-
dien-3,20-diona se prepara a partir del 21-acetato de 11 β ,
21-dihidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-
3,20-diona o de su 9 α -fluoroderivado, respectivamente,
aplicando las siguientes técnicas:

30 Se disuelve el 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 21-



dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona (4,76 g.) en 500 ml. de cloruro de metileno. A esta solución se añaden, enfriando, 250 ml. de una solución etérea de ácido perftálico (0,5 mEq/ml.). Al

5 cabo de 18 horas, la mezcla de reacción se extracta con carbonato sódico acuoso, se deseca y se concentra en vacío. Cristalizando en una mezcla de cloruro de metileno y éter, se obtiene 21-acetato de 6 α ,7 α -epoxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-preg-

10 nen-3,20-diona.

El 21-acetato de 6 α ,7 α -epoxi-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona (0,5 g.) se añade a 20 ml. de cloroformo anhidro, previamente saturado de cloruro de hidrógeno gaseoso se-

15 co. Después de ocho horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extracta con solución fría de carbonato potásico, y la capa orgánica se separa, se deseca y se elimina. El residuo se agita 30 minutos con 20 ml. de acetona y 0,2 ml. de ácido perclórico al 70%. Luego

20 se añade bicarbonato sódico acuoso, y se elimina la mayor parte de la acetona en vacío. El producto crudo se extrae en acetato de etilo y se cromatografía sobre alúmina neutra, y da 21-acetato de 6-cloro-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-

25 3,20-diona.

El 21-acetato de 6-fluoro- y el de 6,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona se preparan a partir del 21-acetato de



6 α ,7 α -epoxi-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendi-
dioxo-4-pregnen-3,20-diona y su 9 α -fluoroderivado, se-
gún las técnicas siguientes:

5 Se disuelve el 6 α ,7 α -epoxi-fluoro-11 β ,21-di-
hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendi-
dioxo-4-pregnen-3,20-diona (2,0 g.) en 150 ml. de cloroformo anhidro, y se enfría
a -70°C. A esta solución se añade lentamente, agitando,
una mezcla de 4,5 ml. de tetrahidrofurano anhidro y 3,2
g. de fluoruro de hidrógeno seco. La mezcla de reacción
10 se deja llegar a temperatura ambiente, y a las 20 horas se
vierte en solución helada de carbonato potásico. Se añ-
de acetato de etilo, se separa la capa orgánica, se lava
con agua, se deseca y se elimina, para obtener 21-aceta-
to de 6 β -fluoro-7 α ,11 β ,21-trihidroxi-16 α ,17 α -iso-
propilidendi-
15 dioxo-4-pregnen-3,20-diona.

El 21-acetato de 6 β -fluoro-7 α ,11 β ,21-trihidro-
xi-16 α ,17 α -isopropilidendi-
dioxo-4-pregnen-3,20-diona se
añade a 50 ml. de cloroformo anhidro saturado de cloruro
de hidrógeno gaseoso seco. Después de ocho horas de re-
20 poso a temperatura ambiente, esta solución se vierte des-
pacio en una solución helada agitada de bicarbonato po-
tásico. Se separa la capa orgánica, se lava, se deseca
y se concentra hasta sequedad. El residuo se agita 30
minutos con 50 ml. de acetona y 0,5 ml. de ácido percló-
rico. Se añade luego bicarbonato sódico acuoso, y se
25 elimina la mayor parte de la acetona en vacío. El pro-
ducto crudo se extrae en acetato de etilo, y, tras cromatografía sobre alúmina neutra, queda 21-acetato de 6,9 α -
difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendi-
30 4,6-pregnadien-3,20-diona.



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

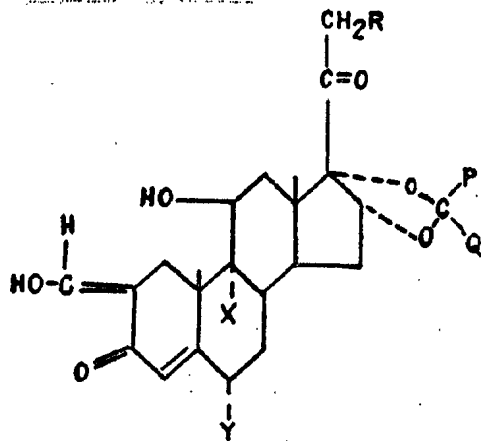
Se reivindica como objeto de esta patente:

5 1.- Procedimiento de obtención de compuestos esteroides, que comprende la reacción de un compuesto de hidracina elegido del grupo integrado por hidracina e hidracinas monosustituídas con un esteroide insaturado 2-substituto-3-ceto-11,16-bis-oxigenado de la serie del pregnano, en el que el 2-substituto se elige del grupo que forman los radicales hidroximetileno y alcoximetileno, y en
10 el que las uniones insaturadas se eligen del grupo consistente en enlaces Δ^4 y $\Delta^{4,6}$, para formar el correspondiente 11,16-bis-oxi-esteroide- $\overline{3,2-c}$ pirazol.

15 2.- Procedimiento de obtención de compuestos esteroides, que comprende la reacción de un compuesto de hidracina elegido del grupo consistente en hidracina e hidracinas monosustituídas con un 2,20-bis-substituto-3-ceto-11,16,17-trioxi-esteroide insaturado de la serie del pregnano, en el que el 2-substituto se elige del grupo integrado por los radicales hidroximetileno y alcoximetileno,
20 donde el 20-substituto se toma del grupo que forman los radicales cetilo y alquilendioxilo, y las uniones insaturadas se eligen del grupo formado por enlaces Δ^4 y $\Delta^{4,6}$, para formar el correspondiente 11,16,17,20-tetraoxi-esteroide- $\overline{3,2-c}$ pirazol.

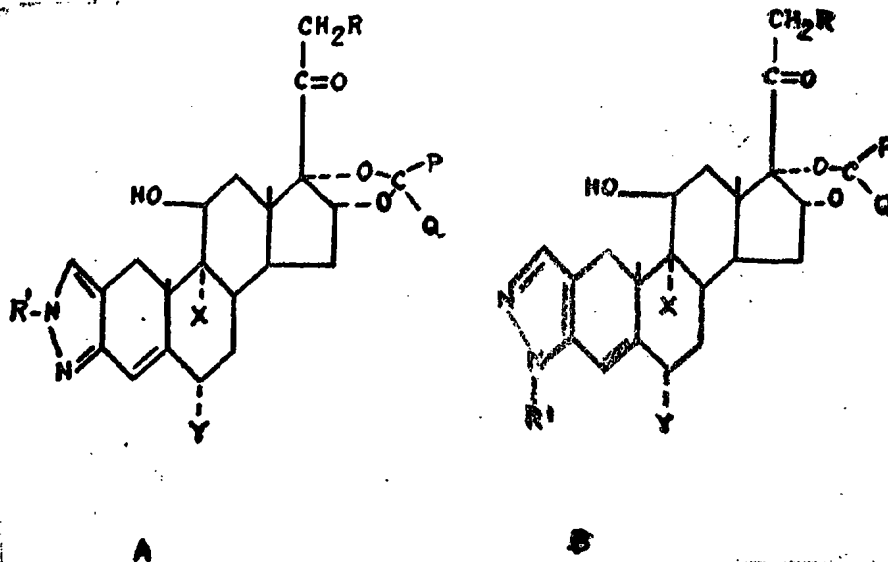
25 3.- Procedimiento de obtención de compuestos esteroides, que comprende tratar un compuesto de la siguiente fórmula de estructura:

29920



5 donde R se elige del grupo formado por hidrógeno y tetrahidropiranioloxilo; P y Q se toman del grupo consistente en hidrógeno, alquilo y arilo, y forman cicloalquilos con el carbono a que se unen; X es un miembro del grupo integrado por hidrógeno y flúor, e Y es un miembro del grupo formado por hidrógeno, flúor, cloro y metilo; además de cantidades variables de un 2-alcoxiderivado de ellos, con poco más de 1 equivalente de un compuesto perteneciente al grupo integrado por hidracina y una hidracina monosustituida, en atmósfera inerte, para formar compuestos de las estructuras A y B:

10

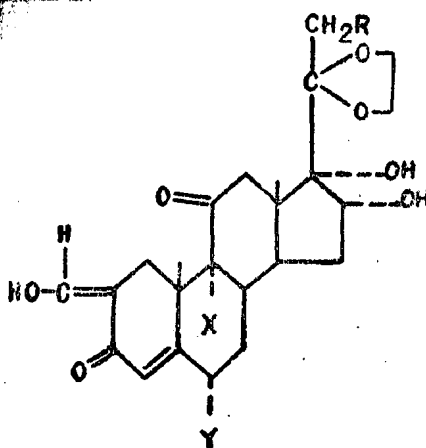




donde R, X, Y, P y Q tienen los significados ya expuestos, y R' es un miembro del grupo formado por hidrógeno, acilo, arilo, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, un núcleo heterocíclico y sus derivados por substitución.

5

4.- Procedimiento de obtención de compuestos esteroideos, que comprende tratar un compuesto de la siguiente fórmula de estructura:

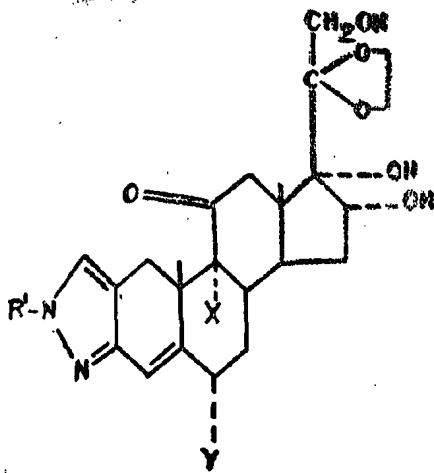
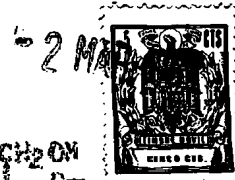


10

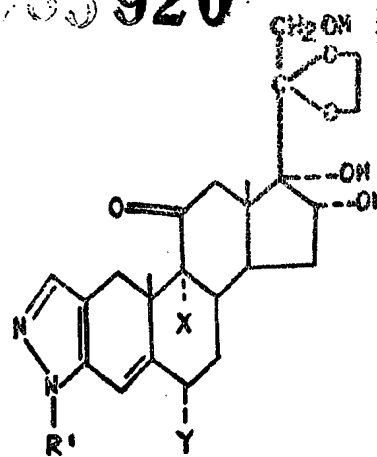
donde R se elige del grupo formado por hidrógeno y tetrahidropiranióxido; X es un miembro del grupo que componen hidrógeno y flúor, e Y es un miembro del grupo integrado por hidrógeno, flúor, cloro y metilo; además de cantidades variables de un 2-alcoxiderivado de ellos, con poco más de 1 equivalente de un compuesto perteneciente al grupo formado por hidracina y una hidracina monosubstituída, en atmósfera inerte, para formar compuestos de las estructuras A y B:

15

- 64-235920



A

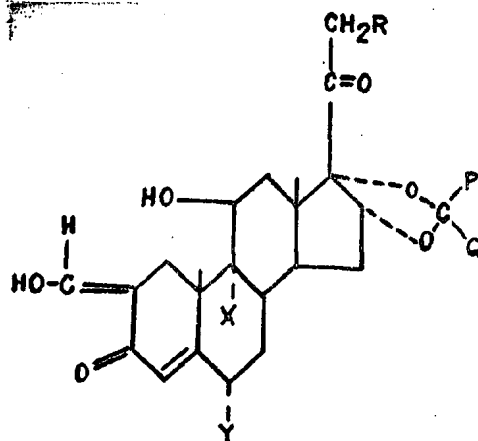


B

donde R, X e Y tienen los significados ya expuestos, y R' es un miembro del grupo formado por hidrógeno, acilo, arilo, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, un núcleo heterocíclico y sus derivados por substitución.

5

5.- Procedimiento de obtención de compuestos esteroideos, que comprende tratar un compuesto de la siguiente fórmula de estructura:

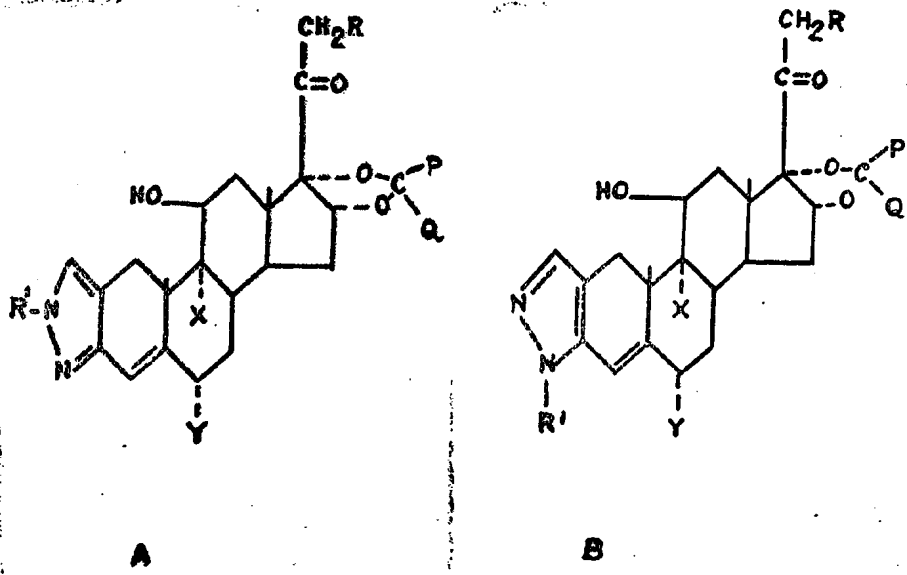


donde R se elige del grupo consistente en hidrógeno y tetrahidropiranioloxilo; P y Q se toman del grupo integrado por hidrógeno, alquilo y arilo, y forman cicloalquilos con el carbono a que se unen; X es un miembro del grupo

10



5 formado por hidrógeno y flúor, e Y forma parte del grupo integrado por hidrógeno, flúor, cloro y metilo; además de cantidades variables de un 2-alcóxido derivado de ellos, con poco más de 1 equivalente de compuesto perteneciente al grupo integrado por hidracina y una hidracina monosubstituida, en atmósfera inerte, para formar compuestos de estructuras A y B:



10 donde R, X, Y, P y Q tienen los significados ya expuestos, y R' es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, acilo, arilo, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, un núcleo heterocíclico, y sus derivados por substitución.

6.- Procedimiento de obtención de compuestos esteroides.

15 Esta memoria consta de sesenta y cinco páginas escritas por una sola cara.

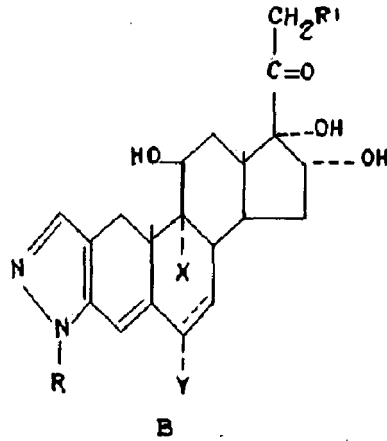
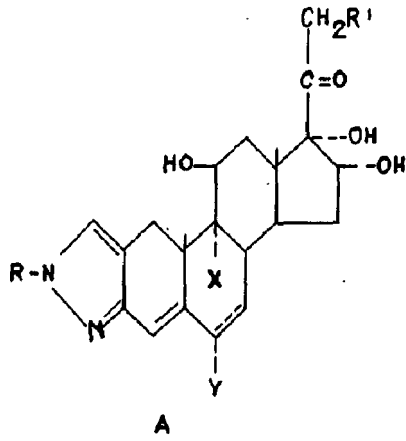
BARCELONA,

- 2 MAR 1963

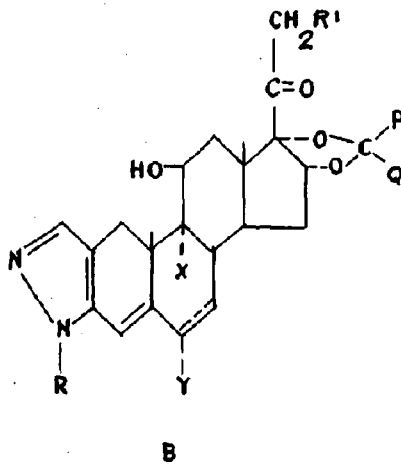
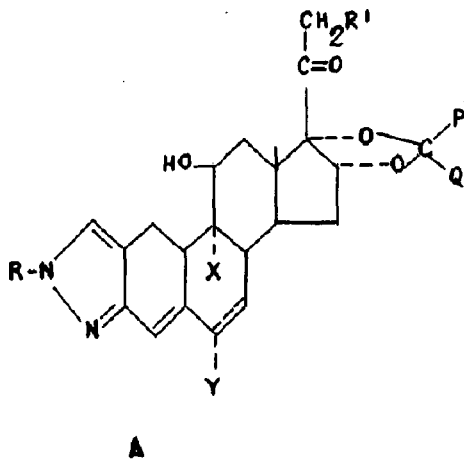


FORMULAS 1

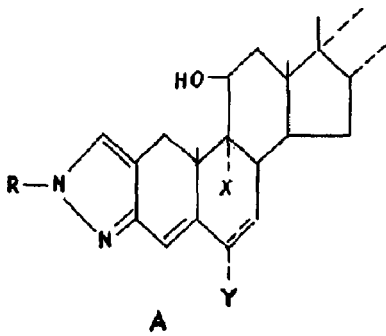
285920



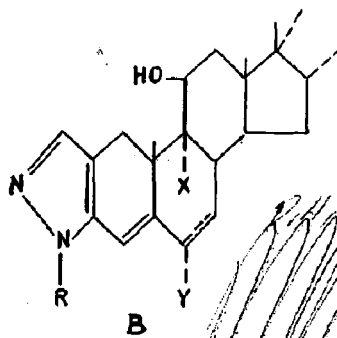
FORMULAS 2



FORMULAS 7



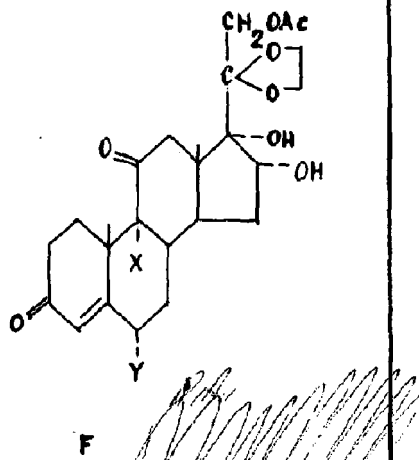
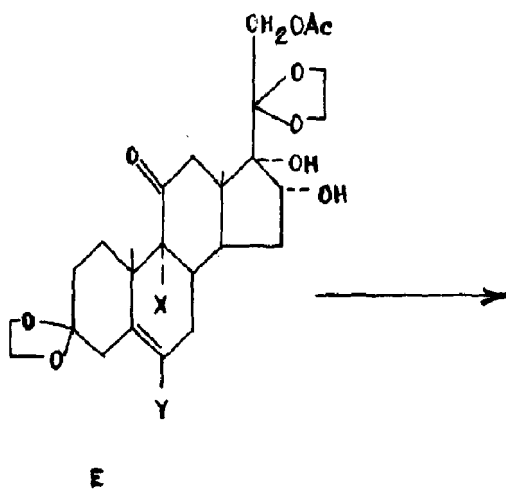
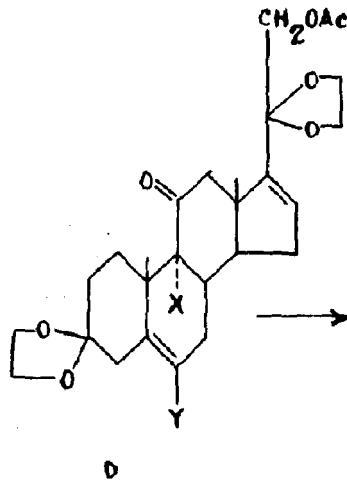
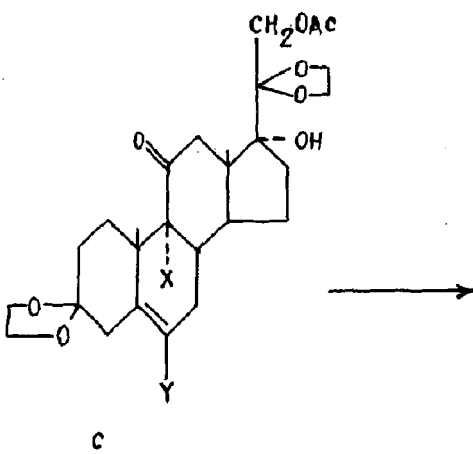
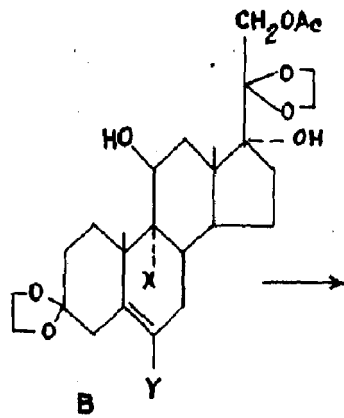
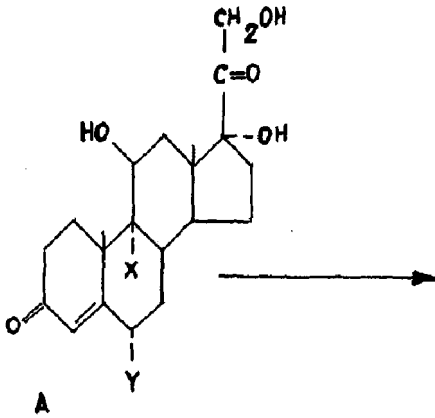
+





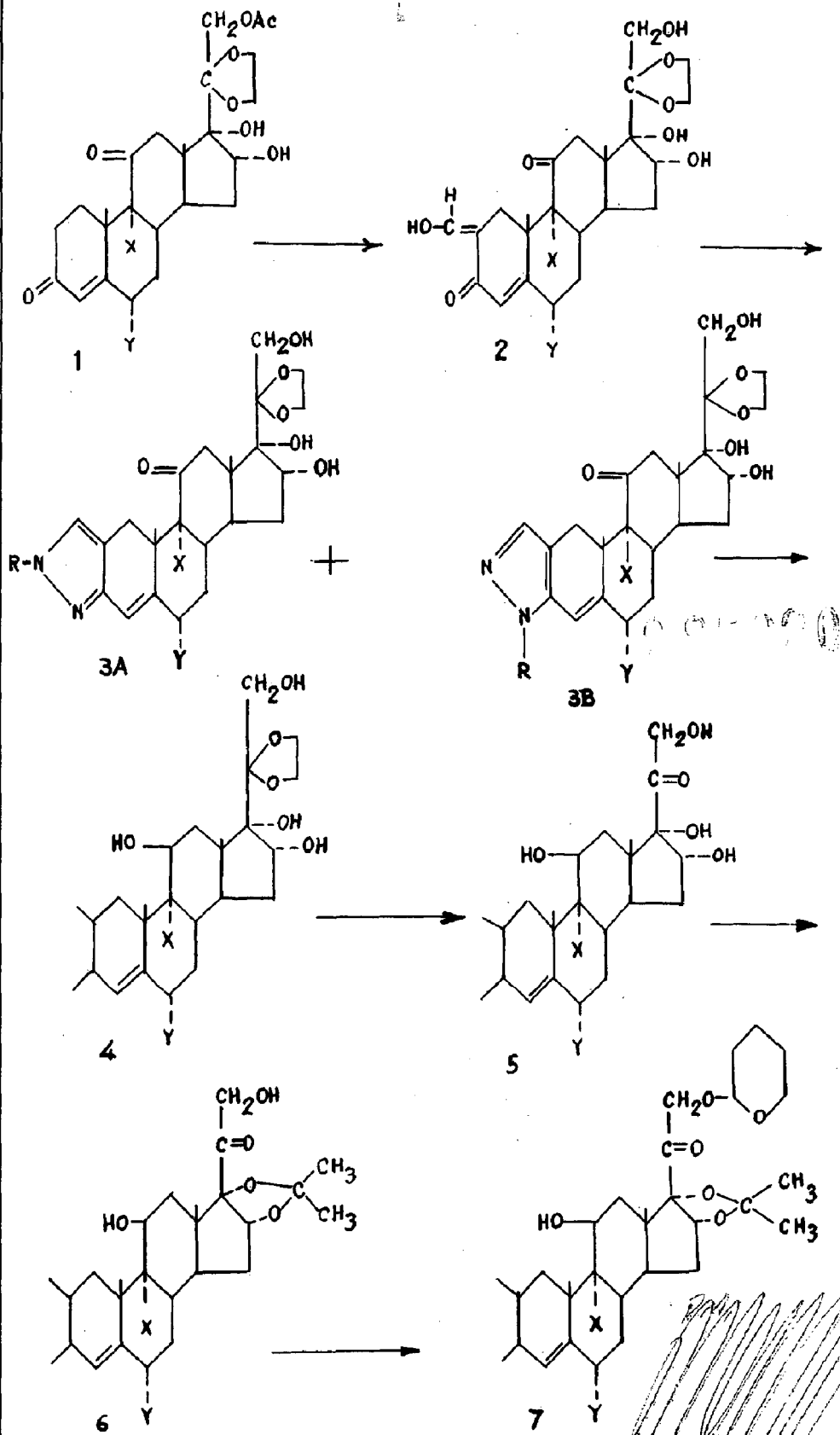
FORMULAS 3

8620



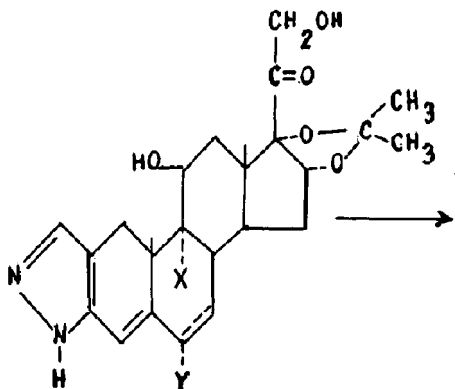


FORMULAS 4

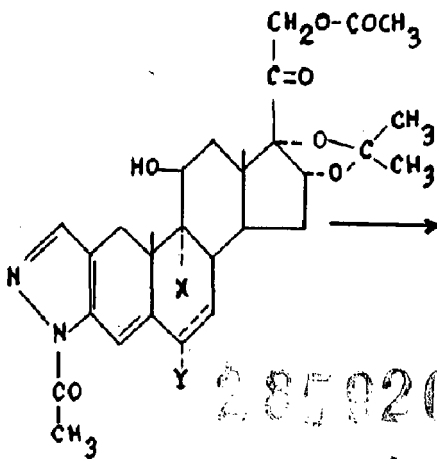




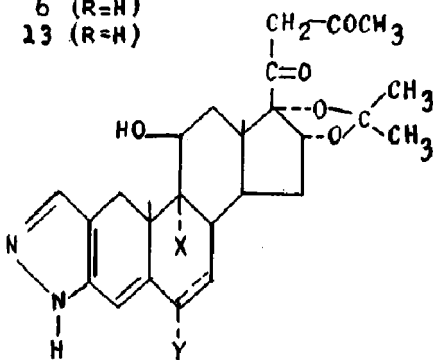
CONTINUACION FORMULAS 5



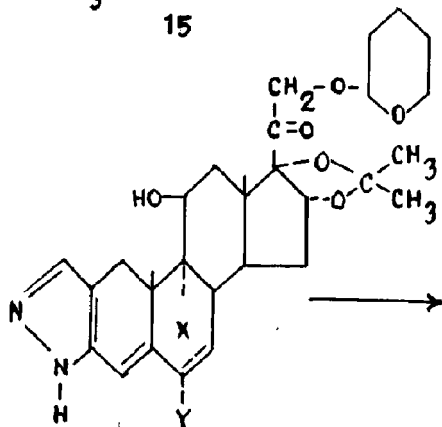
6 (R=H)
13 (R=H)



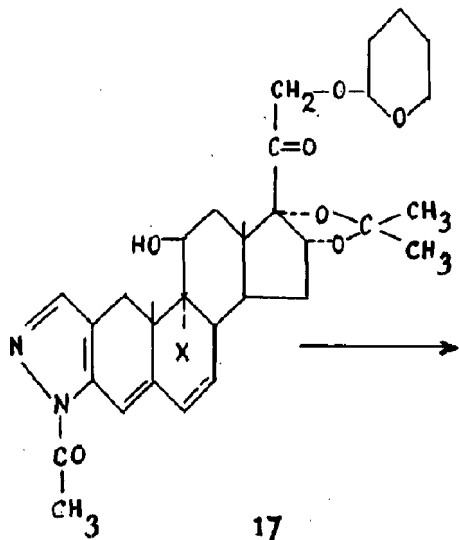
15



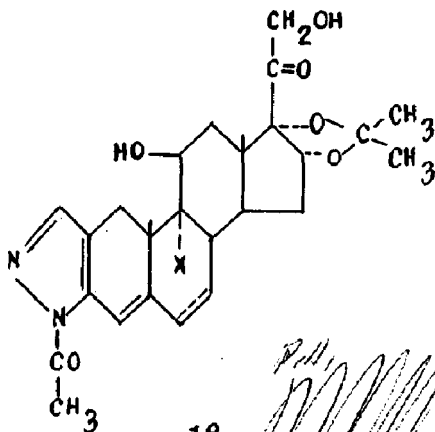
16



7 (R=H)
12 (R=H)



17

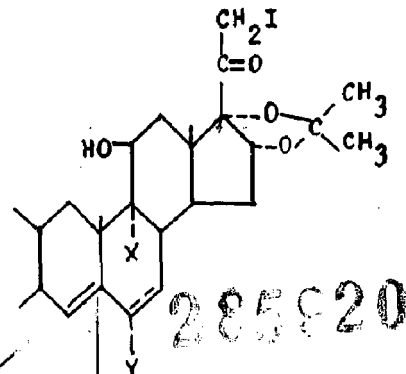
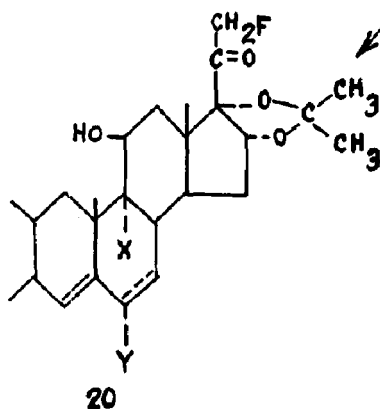
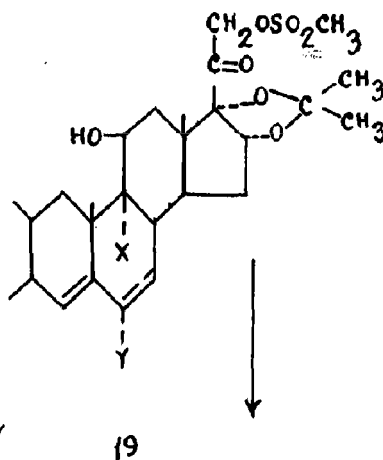
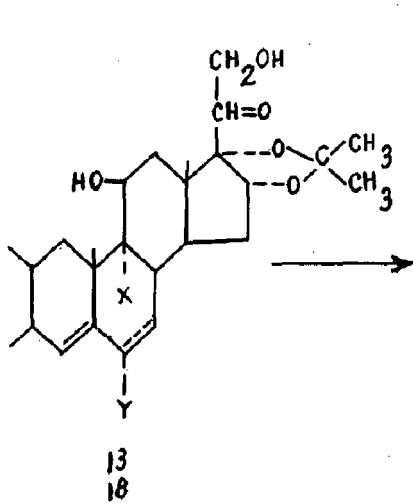


18

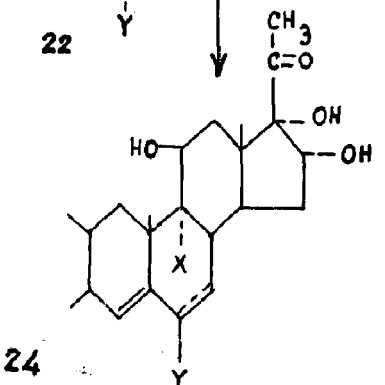
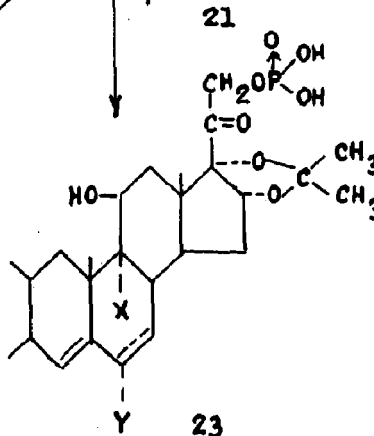
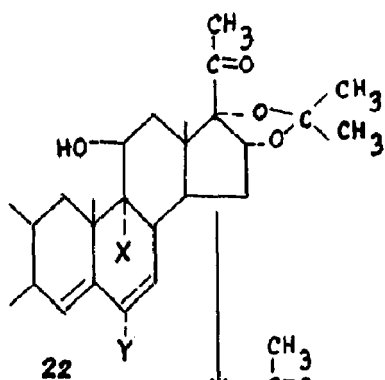
Handwritten scribbles or signature.



FORMULAS 6

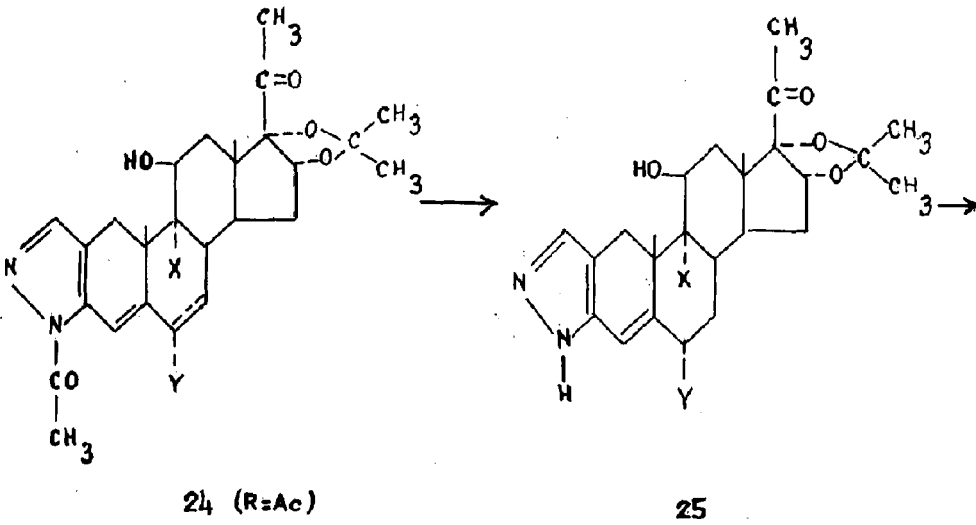


285820

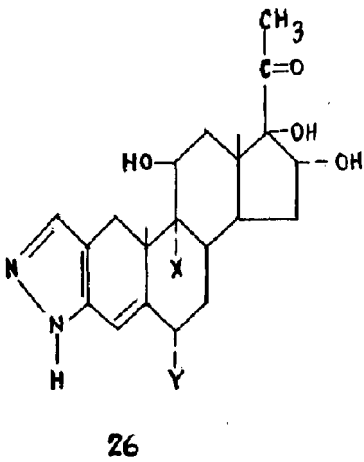




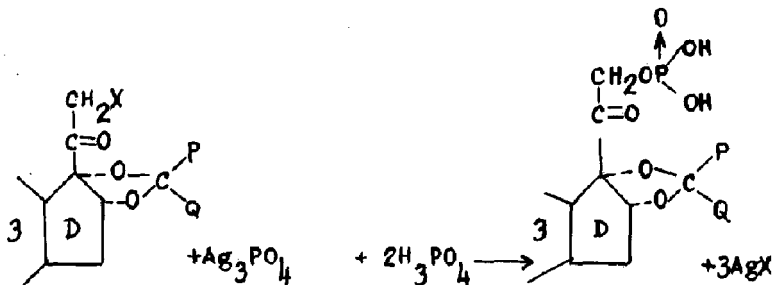
CONTINUACION FORMULAS 6



285920



FORMULAS B



[Handwritten signature]