

289441



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

=====

a favor de

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

por:

" Procedimiento para preparar compuestos esteroides "

=====:oOo:=====

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

Este invento se refiere en general a nuevos compuestos β ,2-c/pirazólicos de la serie del pregnano, y al procedimiento para prepararlos, y más concretamente a 17α -hidro-



xi-20-oxo-4-pregnen- y 4,6-pregnadien- β ,2- γ pirazoles,
y al procedimiento para su obtención.

5 Estos nuevos β ,2- γ pirazolcompuestos se pueden
representar químicamente por las fórmulas 1 de las adjun-
tas hojas de fórmulas, donde R_1 se elige del grupo forma-
do por hidrógeno, acilo, alquilo, aralquilo, cicloalquilo,
arilo, un núcleo heterocíclico, y derivados substituídos
de los mismos; R_2 se toma del grupo consistente en hidró-
geno, α -metilo y α -fluor; R_3 se escoge del grupo inte-
10 grado por hidrógeno, α -metilo, β -metilo, α -fluor y me-
tileno; y R_4 se elige del grupo que componen hidrógeno,
fluor, hidroxilo, aciloxilo, fosfato monobásico y fosfa-
tos monoalcalinometálicos; y las sales de todos los com-
puestos precitados.

15 Este invento comprende también los $\Delta^{4,6}$ -análo-
gos de todos los anteriores compuestos.

Los β ,2- γ pirazol-esteroides antes definidos po-
seen una gran actividad antiflogística, y son especialmen-
te eficaces como remedios tópicos y para el tratamiento del
artritismo y las enfermedades afines, porque pueden admi-
20 nistrarse por su acción cortisonoide a dosis reducidas, re-
duciendo así al mínimo efectos secundarios desagradables.

Los 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-4-pregnan- o 4,6-preg-
nadien- β ,2- γ pirazoles se preparan por el método descrito
25 en el esquema de reacciones A, representado en las hojas de
fórmulas, empezando con la correspondiente 17 α ,21-dihidro-
xi-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3,20-diona, según la define
el compuesto 1 del esquema de reacciones, donde R_2 se elige
del grupo compuesto por hidrógeno, α -metilo y α -fluoruro,
30 y R_3 se toma del grupo constituido por hidrógeno, α -metilo,



289441

β -metilo, α -fluoruro y metileno. Este esquema incluye asimismo los $\Delta^{4,6}$ -análogos de los compuestos indicados.

5 Los materiales de partida para el esquema A pueden prepararse introduciendo los diversos substitutos, o sea los grupos 16 α -metilo, 16 β -metilo, 16-metileno, 6 α -fluoro o 6 α -metilo en una 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, según procedimientos conocidos de aplicación general. En el esteroide insubstituido puede introducirse más de un substituto, en cualquier orden.

10 Los 16 α -fluoro-esteroides se preparan conforme a los procedimientos descritos en el ejemplo 16.

15 Los materiales iniciales de 17 α -hidroxi-20-oxo-4-pregnen y 4,6-pregnadien-3,20-diona se preparan análogamente para el esquema de reacciones B, donde R_2 se elige del grupo compuesto por hidrógeno, α -metilo y α -fluoruro; R_3 se toma del grupo constituido por hidrógeno, α -metilo, β -metilo, α -fluoruro y metileno; y R_5 es tetrahydrofuranilo. Este esquema incluye también los $\Delta^{4,6}$ -análogos de los compuestos indicados.

20 A fin de obtener un determinado compuesto, la elección de método depende de la facilidad de adquirir los materiales de partida, entre otras consideraciones.

25 Siguiendo la síntesis descrita en el esquema A, se hace reaccionar un material de partida de 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3,20-diona (compuesto 1) con soluciones acuosas de formaldehído, en presencia de un ácido fuerte. Por ejemplo, se añaden HCl concentrado frío y formol a una suspensión agitada del esteroide en cloroformo, enfriado alrededor de 0°C. La mezcla se deja luego llegar a temperatura ambiente, y se agita durante va-

30



rias horas, para obtener el correspondiente 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-derivado (compuesto 2).

Tratando este último compuesto con un formiato de alquilo e hidruro sódico en atmósfera inerte, se forma la correspondiente 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3-ona (compuesto 3). En una variante preferida del invento, el esteroide se disuelve en un disolvente como benceno, y la solución así obtenida se enfría a temperatura ambiente y se trata con formiato de etilo. El aire del sistema se reemplaza con nitrógeno se añade hidruro sódico, y la mezola se agita a temperatura ambiente durante varias horas.

El compuesto de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3-ona reacciona con hidracina en atmósfera inerte para formar los correspondientes 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-4-pregnen- o 4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazoles (compuesto 4, donde R_1 es hidrógeno).

Al tratar un compuesto de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3-ona con un levialcanol, en presencia de un reactivo ácido, como ácido p-toluensulfónico, se forma la correspondiente 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-alcóximetilen-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3-ona. Por reacción de este último compuesto con una hidracina monosustituída, se forman los correspondientes 4-pregnen- o 4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazoles N-sustituídos (compuestos 4A y 4B, donde R_1 es el radical del sustituto de la hidracina). Los β ,2- ϵ /pirazoles N-sustituídos de estructura "A" se designan por β ,2- ϵ /pirazoles 1-sustituídos, y los N-sustituido-pirazoles de estructura "B"



se denominan 2'-substituto-3,2-c/pirazoles.

Al tratar un compuesto 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetileno directamente con una arilhidracina monosustituida, sin formación intermedia del 2-alcoximetilenderivado, se obtiene generalmente en cantidad preponderante un isómero, mientras que al reaccionar el compuesto 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-alcoximetileno no se obtienen cantidades notables de ambos isómeros. Cuando estas reacciones ocurren con alquilhidracinas monosustituidas, pueden obtenerse mezclas comenzando con el 2-hidroximetilen-esteroide igual que con el 2-alcoximetileno-esteroide. También resulta a veces una mezcla de isómeros de la reacción de una hidracina monosustituida con un 2-hidroximetileno compuesto que pueda contener cantidades variables del 2-alcoximetileno derivado a causa de las técnicas empleadas, por ejemplo, de recristalizar en presencia de un indicio de alcohol una solución del 2-hidroximetileno compuesto del que no se haya eliminado todo el ácido.

Entre las hidracinas monosustituidas que pueden servir para el procedimiento del invento se cuentan: alquilhidracinas, como metilhidracina, etilhidracina, propilhidracinas, butilhidracinas, β -hidroetilhidracina, cicloalquilhidracinas; arilhidracinas, entre ellas fenilhidracina y las sustituidas, como o-, m- y p-halofenilhidracinas, o-, m- y p-alcoxifenilhidracinas, o-, m- y p-nitrofenilhidracinas, 1-hidracinaftaleno, 2-hidracinpiridina, 3-hidracinpiridina, 4-hidracinpiridina, óxido de 4-hidracinpiridina, 2-hidracinpirimidina, 2- y 3-hidracintiofeno; aralquilhidracinas, como bencilhidracina y fenil-

289441



letilenhidracina.

De este modo se producen los correspondientes $\beta,2\text{-c}$ pirazoles, que comprenden H-alquilderivados, como N-metil-, N-etil-, N-butil-, N-propil-, N-(β -hidroxietil)-; N-cicloalquilderivados; N-arilos, que pueden derivarse de cualquier núcleo aromático, incluso N-fenil- y N-substitufenilderivados, como o-, m- y p-halofenilos, o-, m- y p-tolilos, o-, m- y p-alcóxifenilos, o-, m- y p-nitrofenilos, N-(1"-naftilos), N-(2"-piridilos), N-(3"-piridilos), N-(4"-piridilos), N-(4"-piridilóxido), N-(2"-pirimidilos), N-(2"-tiofenos y N-(3"-tiofenos); N-aralquilos, como N-bencil- y N-feniletetilpirazoles. Los N-alquilpirazolderivados pueden prepararse también por alquilación directa de los pirazoles N-insubstituídos.

Al tratar cualquiera de los anteriores 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxo)- $\beta,2\text{-c}$ pirazoles (compuestos 4A y 4B) con un ácido orgánico diluído, por ejemplo, con una solución acuosa de ácido fórmico al 60%, se elimina el grupo 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxo)-protector, y se obtienen los correspondientes 17 α , 21-dihidroxi-20-oxo- $\beta,2\text{-c}$ pirazoles, representados por los compuestos 5A y 5B. Pueden eliminarse grupos acilo cualesquiera presentes en R₁ o en la posición 21 tratando el esteroide con metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente.

Entre los compuestos del presente invento se cuentan: 17 α , 21-dihidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\beta,2\text{-c}$ pirazol, 16 α -fluoro-17 α , 21-dihidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\beta,2\text{-c}$ pirazol, 6 α -fluoro-17 α , 21-dihidroxi-20-oxo-4-pregnen- $\beta,2\text{-c}$ pirazol, 17 α , 21-dihidroxi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen- $\beta,2\text{-c}$ pirazol, 17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- $\beta,2\text{-c}$ pirazol,

289441



- 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-e/pira-
- zol, 17 α ,21-dihidroxi-16-metilen-20-oxo-4-pregnen- β ,2-e/-
- pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-e/-
- pirazol, 16 α -fluoro-17 α -21-dihidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-
- 5 pregnen- β ,2-e/pirazol, 6 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-
- 2'-fenil-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-6 α -
- metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-di-
- hidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-e/pirazol,
- 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-e/
- 10 pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-16-metilen-20-oxo-2'-fenil-4-preg-
- nen- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofe-
- nil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidro-
- xi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, 6 α -
- fluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-(p'-fluorofenil)-4-pregnen
- 15 β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-6 α -metil-20-oxo-2'-(p-
- fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-16 α -
- metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol,
- 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-
- pregnen- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-16-metilen-20-oxo-
- 20 2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidro-
- xi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 16 α -fluoro-17 α ,21-
- dihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 6-fluoro-17 α ,
- 21-dihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-
- dihidroxi-6-metil-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,
- 25 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol,
- 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2-e/pi-
- razol, 17 α ,21-dihidroxi-16-metilen-20-oxo-4,6-pregnadien-
- β ,2-e/pirazol, 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-fe-
- nil-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 6-fluoro-17 α ,21-dihidro-
- 30 xi-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-di-

289441

79



5 hidroxil-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol; 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol; 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-16-metilen-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 6-fluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-6-metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, 17 α ,21-dihidroxi-16-metilen-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-e/pirazol, así como sus 1' y 2'-alquil y 1' y 2'-arilderivados.

20 Los 21-acilderivados (compuesto 8 del esquema A) se preparan de los 21-hidroxi- β ,2-e/pirazoles N-sustituídos tratándolos con un equivalente de un acilante, por ejemplo, de un ácido carboxílico de hidrocarburo ligero, como anhídrido benzoico; o cloruro de tercibutilacetilo; un anhídrido o haluro levialcanoico, como anhídrido acético o anhídrido propiónico; o un anhídrido polibásico, como el β , β -dimetilglutárico, el succínico o similares, en presencia de una base orgánica, como piridina.

25 Los 21-acilderivados de β ,2-e/pirazoles N-insustituídos se preparan haciendo reaccionar estos últimos compuestos con 2 equivalentes del acilante, a fin de formar el 21-acilato de N-acilo; y calentando éste con ácido acético

30

289441



acuoso, después de lo cual se retira selectivamente el grupo N-acilo.

5 El 17 α ,21-dihidroxi- $\Delta^3,2$ - ϵ /pirazol (compuesto 5) se hace reaccionar con cloruro de sulfonilmetano en una base no acuosa, para formar el 21-mesilato (compuesto 6). Antes de efectuar esta reacción, es preferible convertir un esteroide en el que R₁ sea hidrógeno en el N-carbamil-derivado.

10 Los 21-fluoro-17 α -hidroxi- $\Delta^3,2$ - ϵ /pirazoles (compuesto 9) se preparan a partir del corriente 21-mesilato de 17 α ,21-dihidroxi- $\Delta^3,2$ - ϵ /pirazol (compuesto 6) calentando con un fluoruro de álcali en un disolvente, para formar una mezcla de un 17 α ,21-epoxicompuesto y el correspondiente 21-fluoroderivado. Estos compuestos se separan por
15 cromatografía de partición, o por cromatografía en un adsorbente, débil, como sílice gelatinosa. Así se obtienen los 21-fluoroanálogos de todos los 21-hidroxicompuestos antes relacionados.

20 El 21-mesilato de 17 α ,21-dihidroxi- $\Delta^3,2$ - ϵ /pirazol (compuesto 6) se calienta con un yoduro alcalino para formar el 21-yododerivado (compuesto 7). En el método preferido de efectuar esta reacción, se añade yoduro sódico al esteroide disuelto en acetona, y la mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo durante alrededor de una hora.

25 El 17 α -hidroxi-21-yodo- $\Delta^3,2$ - ϵ /pirazol se calienta con un bisulfito alcalino en un disolvente, para formar el correspondiente 21-desoxiderivado (compuesto 10). Un método preferido consiste en añadir bisulfito sódico a una suspensión del esteroide en etanol acuoso, y calentar luego la
30 mezcla alrededor de una hora a reflujo. Así se obtienen los



21-desoxiderivados de todos los compuestos de la segunda relación.

5 Un grupo N-carbamilo presente en R₁ se elimina por tratamiento con ácido nitroso. Por ejemplo, se trata esteroide en solución de ácido acético glacial con nitrito sódico.

10 Los 21-dihidrofosfatos de todos los 21-hidroxide-
rivados de la precitada lista se preparan por reacción del 21-yodoesteroide (compuesto 7) con una mezcla de fosfato argéntico y ácido fosfórico. Pueden obtenerse las sales monometálicas y dimetálicas neutralizando el fosfato mono-
básico con un metóxido alcalino. El tratamiento con más metóxido alcalino convertirá un N-acilesteroide (R₁ = acilo) en la sal de amina libre (R₁ = H) y diálcali, de la
15 cual puede obtenerse el dihidrofosfato por contacto con una resina de intercambio iónico.

20 Siguiendo la tesis descrita en el esquema B, la 17 α -hidroxi-4-pregnan- o 4,6-pregnadien-3,20-diona (compuesto 12) se convierte en el éter 17 α -tetrahidropirani-
lico (compuesto 13). Esto puede lograrse refluendo en con-
diciones anhidras con dihidropirano en presencia de un reac-
tivo ácido, como cloruro de tosilo.

25 La 17 α -tetrahidropirani-oxi-4-pregnen- o 4,6-preg-
nadien-3,20-diona se reduce al correspondiente 17 α -tetra-
hidropirani-oxi-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3,20-diol (com-
puesto 4), por ejemplo, calentando con hidruro de litio y
aluminio en un disolvente como tetrahidrofurano. El 17 α -
tetrahidropirani-oxi-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3,20-diol
se oxida luego a 17 α -tetrahidropirani-oxi-20-hidroxi-4-
30 pregnen- o 4,6-pregnadien-3-ona (compuesto 15), empleando

289441⁹



convenientemente dióxido de manganeso.

Al tratar la 17 α -tetrahidropirani-oxi-20-hidroxi-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3-ona con un formiato alcalino e hidruro sódico en atmósfera inerte, se forma el correspondiente 2-hidroximetilenderivado (compuesto 16). El 2-hidroximetilenderivado reacciona con hidracina en atmósfera inerte, para formar el correspondiente 4-pregnen- o 4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazol (compuesto 17).

Tratando la 2-hidroximetilen-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3-ona (compuesto 16) con un levialcohol, en presencia de un reactivo ácido, como ácido p-toluensulfónico, se forma el respectivo 2-alcoximetilenderivado. Cuando éste se hace reaccionar con una hidracina monosustituída, se obtienen los correspondientes 4-pregnen- o 4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazoles N-sustituídos (compuestos 17A y 17B). Los 4-pregnen- o 4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazoles N-sustituídos de estructura A se designan por 4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazoles 1'-sustituídos, y los pirazoles N-sustituídos de estructura B se conocen por 4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazoles 2'-sustituídos. Los correspondientes 4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazoles se denominan similarmente 4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazoles 1'- y 2'-sustituídos.

Al tratar directamente un 2-hidroximetilenderivado 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-alcoximetilenderivado con una arilhidracina monosustituída proporciona cantidades notables de ambos isómeros. Cuando estas reacciones se desarrollan con alquilhidracinas monosustituídas, pueden obtenerse mezclas



a partir del 2-hidroximetilen-esteroide o del 2-alcoximetilenesteroide. También es posible conseguir una mezcla de isómeros por reacción de una hidracina monosustituida con un 2-hidroximetilenderivado que pueda contener cantidades variables del 2-alcoximetilenderivado a causa de las técnicas empleadas, por ejemplo, de recristalizar en presencia de un indicio de alcohol una solución del 2-hidroximetilenderivado de la que no se haya eliminado totalmente el ácido.

10 Las hidracinas monosustituidas que pueden emplearse para el procedimiento del esquema B son las de la primera lista. Así se producen los correspondientes $\beta,2\text{-g}$ pirazoles indicados en la segunda.

15 Los 17 α -tetrahidropirani-20-hidroxi-4-pregnen- o 4,6-pregnadien- $\beta,2\text{-g}$ pirazoles (compuesto 17) se oxidan adecuadamente a los correspondientes 17 α -tetrahidropirani-20-oxo-4-pregnen- o 4,6-pregnadien- $\beta,2\text{-g}$ pirazoles (compuesto 18) empleando un reactivo de trióxido de cromo y ácido sulfúrico, que se prepara disolviendo el primero en ácido sulfúrico concentrado y diluyendo luego con agua.

20 Los 17 α -tetrahidropirani-20-oxo-4-pregnen- o 4,6-pregnadien- $\beta,2\text{-g}$ pirazoles (compuesto 18) se convierten en los respectivos 17 α -hidroxiderivados (compuesto 19) disolviendo en metanol y tratando con una solución de ácido p-toluensulfónico monohidratado en metanol.

25 Todos los $\beta,2\text{-g}$ pirazoles descritos en las precedentes estructuras forman sales como clorhidrato, sulfato, clorato, perclorato, picrato y tricloroacetato por tratamiento con el ácido respectivo. A veces es útil formar sales cristalinas, especialmente clorhidratos, como medio de purificar los $\beta,2\text{-g}$ pirazoles.

30



289448

Otra variante del invento comprende nuevas composiciones farmacéuticas que contienen los nuevos [3,2-c] pirazoles de la serie del pregnano representadas por las anteriores fórmulas de estructura.

5 Los siguientes ejemplos ilustran métodos de realización del presente invento, pero debe entenderse que tienen fines ilustrativos, y no restrictivos.

EJEMPLO 1.

10 Se somete 18 horas a reflujo una solución de 10 g. de 17 α -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona en 3 g. de cloruro de tosilo y 150 ml. de dihidropirano, p.eb. 86°C. destilado de hidruro sódico. Después de enfriar, se añaden 100 ml. de carbonato sódico al 10%, y se agita la mezcla durante una hora. Se separa la capa orgánica, se lava con solución
15 salina saturada, se deseca sobre magnesio, y se concentra a presión reducida hasta un residuo viscoso. Este se disuelve en 50 ml. de una mezcla 4:1 de n-hexano y benceno, y se cromatografía sobre alúmina básica. El producto se
20 cristaliza por disolución en 2 partes de cloruro de metileno y adición de unas 16 partes de n-hexano. El tratamiento sucesivo del agua madre da un total de 7,1 g. de 17 α -tetrahidropirani-
loxi-4-pregnen-3,20-diona, p.fus. 155-165°C.

EJEMPLO 2.

25 Se agita a reflujo durante una hora una mezcla de 3,6 g. de 17 α -tetrahidropirani-
loxi-4-pregnen-3,20-diona, 2,0 g. de hidruro de litio y aluminio, y 100 ml. de tetra-
hidrofurano (destilado sobre hidruro de litio y aluminio).
Luego se destilan unos 40 ml. de disolvente, y la mezcla se
enfria y se trata con acetato de etilo, a fin de destruir el
30 hidruro sódico en exceso. Sin dejar de agitar, se añade en

289441



pequeñas porciones solución salina saturada, hasta que se forme un depósito granuloso de sal. La mezcla se filtra, y el filtrado, concentrado a presión reducida, da 17 α -tetrahidropirani-
loxi-4-pregnen-3,20-diol, residuo incoloro no cristalino, que no muestra absorción de carbonilo en el sector infrarrojo.

EJEMPLO 3^o.

El 17 α -tetrahidropirani-
loxi-4-pregnen-3,20-diol
obtenido en el ejemplo 2^o se disuelve en 40 ml. de acetona,
y se añaden 30 g. de dióxido de magnesio activado. La mez-
cla se agita 18 horas a temperatura ambiente, se filtra a
través de tierra de infusorios (Celite), y el dióxido de
manganeso se lava bien con cloruro de metileno. Los fil-
trados reunidos se concentran a presión reducida. El resi-
duo se disuelve en éter y se cromatografía sobre alúmina bá-
sica. La columna se lava con éter hasta que el filtrado
no contenga residuo, y luego se eluye el producto con una
solución 1:9 de cloroformo y éter. La evaporación del di-
solvente deja 66% de un vidrio incoloro, 17 α -tetrahidro-
pirani-
loxi-20-hidroxi-4-pregnen-3-ona, λ ^{MeOH} máx. 241, E₁ 362.

EJEMPLO 4^o.

Se añade formiato de etilo (1,5 ml.) a una solución
de 1,63 g. de 17 α -tetrahidropirani-
loxi-20-hidroxi-4-preg-
nen-3-ona en 35 ml. de benceno seco, y el sistema se baña
con nitrógeno seco. Se añade hidruro sódico (1,5 g. en for-
ma de dispersión oleosa al 53%), y, después de bañar de nue-
vo con nitrógeno, se agita dos horas la mezcla a temperatura
ambiente. Después de enfriar, se añaden 30 ml. de éter y



30 ml. de una solución saturada de fosfato monosódico, y se agita la mezcla durante unos cinco minutos. Se separan las capas, se lava la acuosa con éter, y los extractos etéreos reunidos se lavan con solución salina saturada. Se extracta el producto con seis porciones de 15 ml. de solución de hidróxido sódico al 2%, y los extractos alcalinos reunidos se lavan tres veces con éter. La solución alcalina se acidifica a un pH 6 empleando solución saturada de fosfato monosódico, y luego se extracta varias veces con éter. Después de lavar los extractos etéreos reunidos con solución salina saturada, y de desecar sobre sulfato sódico, la evaporación parcial del disolvente da 400 mg. de producto cristalino crudo, p.fus. 152-155°C. El agua madre se evapora hasta sequedad, y el residuo se disuelve en 2 ml. de éter, para obtener una segunda porción (45 mg.) de producto, p.fus. 153-155°C. El rendimiento total en producto crudo es de un 49%; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$ (base) 357 mp, $E_{\%}^{231}$; 242 mp, $E_{\%}^{344}$. Varias recristalizaciones en cloruro de metileno y éter dan una muestra analítica de 20-hidroxi-2-hidroximetilen-17 α -tetrahidropirani-4-pregnen-3-ona, p.fus. 185-189°C, $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$ (base) 357 mp, $E_{\%}^{240}$; 243 mp, $E_{\%}^{363}$.

EJEMPLO 52.

Una solución de 3,5 g. de 17 α -tetrahidropirani-4-oxi-20-hidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona y 0,45 ml. de hidrato de hidracina en 30 ml. de etanol se refluxa bajo nitrógeno durante 45 minutos, y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se bafia con n-hexano, y se añaden 100 ml. de éter. La suspensión resultante se agita

28944



bien durante varios minutos, se filtra, y el filtrado se
 evapora hasta sequedad a presión reducida, para obtener
 un residuo de alrededor de 1,6 g. (46%) de 17 α -tetrahi-
 dropirani-oxi-20-hidroxi-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{máx.}}$
 260 m μ , E% 201, 9.000. La fracción insoluble en éter mues-
 tra $\lambda_{\text{MeOH}}^{\text{máx.}}$ 260 m μ , E% 159.

EJEMPLO 62.

A una solución de 0,25 mmol. de 17 α -tetrahidropi-
 raniloxi-20-hidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona en unos
 3 ml. de etanol absoluto se añade 0,6 mmol. de acetato só-
 dico, y luego 0,6 mmol. de sulfato de metilhidracina. La
 mezcla se somete a reflujo 40 minutos en atmósfera de ni-
 trógeno, y se filtra en caliente. El filtrado se evapora
 hasta sequedad, se añade agua, y se retira por filtración
 el N-metil-17 α -tetrahidropirani-oxi-20-hidroxi-4-pregnen-
 β ,2-c/pirazol.

Se prepara una mezcla de 1'-metil- y 2'-metil-17 α -
 tetrahidropirani-oxi-20-hidroxi-4-pregnen- β ,2-c/pirazol
 del modo siguiente:

Una mezcla de 1 g. de 17 α -tetrahidropirani-oxi-20-
 hidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona, 200 ml. de meta-
 nol y 200 mg. de ácido p-toluensulfónico se calienta a reflu-
 jo, y se deja reposar una hora a temperatura ambiente. Es-
 ta mezcla reaccionante se diluye después con agua, y se ex-
 tracta con acetato de etilo. El extracto etilacético se la-
 va dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico, y
 luego con agua, se deseca y se concentra en vacío. La 17 α -
 tetrahidropirani-oxi-20-hidroxi-2-metoximetilen-4-pregnen-3-
 ona se obtiene por cromatografía sobre alúmina lavada con

79 JUN

- 17 -
289441

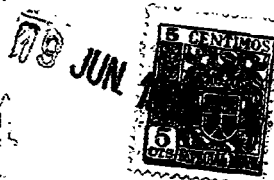


ácido y elución con mezclas de éter y cloroformo.

Una mezcla de 500 mg. del anterior 2-metoximetil-
lenderivado, 100 ml. de etanol y 1 ml. de metilhidracina
se calienta bajo nitrógeno hasta disolución, y se deja lue-
5 go reposar bajo nitrógeno durante la noche a temperatura
ambiente. Se añade ácido acético (2 ml.), y se deja la
mezcla otras cuatro horas en reposo. A continuación se di-
luye con acetato de etilo, se lava dos veces con ácido sul-
fúrico 2n, dos veces con hidróxido sódico 2,5n, y dos ve-
10 ces con agua. El extracto etilacético se deseca, se con-
centra, y se somete a cromatografía sobre alúmina lavada
con ácido, para obtener el 1'-metil- y el 2'-metil-17 α -
tetrahidropirani-loxi-20-hidroxi-4-pregnen- β ,2-g/pirazol.

El N-metil-17 α -tetrahidropirani-loxi-20-hidroxi-4-
15 pregnen- β ,2-g/pirazol se puede preparar también como si-
gue: Una solución de alrededor de 0,47 mmol. de 17 α -te-
trahidropirani-loxi-20-hidroxi-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.
20 de dimetilformamida (desecada sobre hidruro cálcico) y 5
ml. de yoduro de metilo, la mezcla se agita durante la no-
che a temperatura ambiente. El producto se filtra, se la-
va con cloruro de metileno, y el filtrado y las lavaduras
se concentran hasta sequedad. El residuo se trata con agua,
25 y el producto filtrado da N-metil-17 α -tetrahidropirani-loxi-
20-hidroxi-4-pregnen- β ,2-g/pirazol.

De conformidad con los procedimientos que preceden,
pero empleando otros alquilantes en lugar de yoduro de me-
tilo, se obtienen los correspondientes N-alquil-17 α -tetra-



hidrofuraniloxi-20-hidroxi-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazoles.

Con todos los procedimientos anteriores, pero partiendo de los 2-hidroximetilenderivados definidos por el compuesto 16 del esquema B, se obtienen los respectivos 1'-metil y 2'-metilderivados.

EJEMPLO 7e.

Una mezcla de 90 mg. de 17 α -tetrahidropiraniloxi-20-hidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona y 0,028 ml. de fenilhidracina, se refluje bajo nitrógeno durante unos 50 minutos en 1,2 ml. de alcohol absoluto. La mezcla reaccionante se concentra hasta sequedad. Se añade agua, y el producto filtrado da un sólido amorfo, que se lava sucesivamente con agua, ácido diluido, agua y éter de petróleo. El producto se cristaliza en metanol, y da principalmente el 2'-fenil-17 α -tetrahidropiraniloxi-20-hidroxi-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol.

Una mezcla de 1'-fenil- y 2'-fenil-17 α -tetrahidropiraniloxi-20-hidroxi-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol se prepara del modo siguiente: Se calienta a temperatura de reflujo, y se deja una hora a temperatura ambiente, una mezcla de 1 g. de 17 α -tetrahidropiraniloxi-20-hidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona, 200 ml. de metanol y 200 mg. de ácido p-toluensulfónico. La mezcla reaccionante se diluye luego con agua, y se extracta con acetato de etilo. El extracto etilacético se lava dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico, y seguidamente con agua, se deseca, y se concentra en vacío. La 17 α -tetrahidropiraniloxi-20-hidroxi-2-metoximetilen-4-pregnen-3-ona se obtiene por cromatografía sobre alúmina lavada con ácido y elución con mezclas de éter y cloroformo.



289441

Una mezcla de 500 mg. de este 2-metoximetileneste-
roide, 100 ml. de etanol y 1 ml. de fenilhidracina se ca-
lienta bajo nitrógeno hasta disolución, y luego se deja re-
posar durante la noche bajo nitrógeno a temperatura ambien-
te. Se añade ácido acético (2 ml.), y se deja reposar otras
5 cuatro horas la mezcla. Esta se diluye luego con acetato
de etilo, se lava dos veces con ácido sulfúrico 2n, dos ve-
ces con hidróxido sódico 2,5n, y dos veces con agua. El ex-
tracto etilacético se deseca, se concentra, y se somete a
10 cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, para obtener
1'-fenil- y 2'-fenil-17 α -tetrahidropirani-20-hidroxi-
4-pregnen- β ,2-c/ pirazol.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero
comenzando con el 2-hidroximetilenderivado que se obtiene
15 de cada uno de los materiales de partida definidos por el
compuesto 16 del esquema B, se obtienen los respectivos 1'-
fenil- y 2'-fenilderivados.

Por los procedimientos anteriores, pero con ciclo-
hexilhidracina, p-tolilhidracina, p-clorofenilhidracina, p-
20 metoxifenilhidracina o bencilhidracina en vez de fenilhidra-
cina, se obtienen los correspondientes 1'- y 2'-ciclohexil-,
1' y 2'-p-tolil-, 1'- y 2'-o-clorofenil-, 1'- y 2'-p-meto-
xifenil-, y 1'- y 2'-bencil-17 α -tetrahidropirani-20-
hidroxi-4-pregnen- β ,2-c/ pirazoles.

25

EJEMPLO 8º.

Una muestra de 111,5 mg. de 17 α -tetrahidropirani-
loxi-20-hidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona se suspen-
de en 2,5 ml. de etanol y se trata con 24,5 mg. de acetato
sódico, y luego se añaden 48,5 mg. de clorhidrato de p-fluo-
30 rofenilhidracina. Se reemplaza el aire del sistema por ni-

289441

79 JUN



trógeno, y se lleva rápidamente la mezcla a temperatura de reflujo. Después de una hora a esta temperatura, la mezcla se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en éter, y la capa etérea se trata tres veces con ácido clorhídrico 2,5n, tres veces con hidróxido sódico 2,5n, y finalmente con agua. La otra capa se deseca sobre sulfato magnésico, se filtra, y se concentra hasta sequedad en vacío. El producto se disuelve en metanol y se deja cristalizar despacio, para obtener un producto que en su mayor parte es 2'-(p-fluorofenil)-17 α -tetrahidropirani-20-hidroxi-4-pregnen-
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995

Una mezcla de 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-17 α -tetrahidropirani-20-oxo-4-pregnen-
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995

Una mezcla de 500 mg. del 2-metoximetilenderivado, 100 ml. de etanol y 1 ml. de p-fluorofenilhidracina se calienta bajo nitrógeno hasta disolución, y se deja reposar durante la noche bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade ácido acético, y se deja reposar la mezcla otras cuatro horas. Después 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. Los extractos etilacéticos se desecan, se concentran, y se someten a cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, para obtener el 1'-(p-fluorofenil)- y el 2'-(p-fluorofenil)-17 α -tetrahidropirani-
5 20-hidroxi-4-pregnen-3,2-e/pirazol.

De conformidad con todos estos procedimientos, pero comenzando con el 2-hidroximetilderivado obtenido de los distintos materiales de partida definidos por el compuesto
10 16 del esquema B, se obtienen los correspondientes 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-derivados.

EJEMPLO 9^a.

El 17 α -tetrahidropirani-20-hidroxi-4-pregnen-3,2-e/pirazol (326,0 mg.) se disuelve en 32,6 ml. de acetona purificada, y se enfría en un baño de hielo a 0-5°C.
15 Se añade un reactivo de trióxido de cromo y ácido sulfúrico (0,247 ml.), preparado disolviendo 26,72 g. de trióxido de cromo en 23 cc. de ácido sulfúrico concentrado y diluyendo luego con agua hasta un volumen de 100 cc., y se agita la mezcla 40 segundos. Se añade hidróxido sódico decinormal (20 ml.), y luego 170 ml. de agua fría. Se agita la mezcla diez minutos a temperatura ambiente. El producto se filtra, se lava con agua, y se seca al aire durante diez minutos. A continuación se disuelve en 40 ml. de metanol, y se filtra. El disolvente se elimina en vacío. Se
20 disuelve el residuo en 10 ml. de cloroformo; la solución se deseca sobre sulfato magnésico, se filtra, y el disolvente se separa en un baño de vapor. La desecación deja 264,7 mg. de residuo, que se somete a cromatografía sobre sílice ge-

19 JUN



5 latinosas. Las fracciones eluidas con 99% de cloroformo y 1% de metanol se recogen, y se reúnen con cloroformo. Se elimina el disolvente, y quedan 108,3 mg. de 17 α -tetrahidropirani-loxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-epirazol; λ máx. 260 m μ , E% 177. El espectro IR revela algo de 17 C=O.

EJEMPLO 10.

10 El 17 α -tetrahidropirani-loxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-epirazol (40,0 mg.) se disuelve 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. Se elimina el disolvente en un baño de vapor, y el residuo se trata con 3 ml. de acetato de etilo. El material insoluble se separa por filtración, y el agua madre se lava dos veces con 2 ml. de bicarbonato sódico al 10% y dos veces con 2 ml. de agua. El producto se seca sobre sulfato magnésico, se filtra, y el disolvente se elimina en un baño de vapor. El residuo se deslie con una pequeña cantidad de cloruro de metileno, y la dispersión, filtrada y desecada en vacío, da 23,0 mg. de 17 α -hidroxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2-epirazol; UV, λ ^{MeOH} máx. 260 m μ , E% 293.

15

20

EJEMPLO 11.

25 A una suspensión de 25,0 g. de 17 α -21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,20-diona en 1,5 litros de cloroformo exento de alcohol, enfriada a unos 5 $^{\circ}$ C. en un baño de hielo, se añaden, agitando constantemente, 750 ml. de ácido clorhídrico concentrado frío, y luego 750 ml. de formol (con poco metanol). La mezcla se retira del baño de hielo, y se agita siete horas a temperatura ambiente. Se separan



5 las capas, y la acuosa se extrae tres veces con cloro-
formo. Las capas orgánicas reunidas se lavan dos veces
con una solución de bicarbonato sódico al 5%, y dos ve-
ces con una solución salina saturada. La solución se
deseca sobre sulfato magnésico, y se evapora hasta seque-
dad a presión reducida. El residuo, triturado con meta-
nol, da un sólido cristalino, que no contiene material de-
tectable por cromatografía en tira de papel, pero muestra
dos puntos de absorción UV junto al frente del disolvente
10 (metanol-formamida al 2:1 y benceno-n-hexano al 1:1). Una
porción de 2,425 g. se recristaliza tres veces en una mez-
cla de benceno y n-hexano, y da 17 α ,20,20,21-bis-(metil-
lendioxi)-16 α -4-pregnen-3-ona, que se emplea en la siguien-
te fase de la síntesis sin más purificación.

15 La 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-
pregnen-3-ona (1,350 g.) se disuelve en 23 ml. de benceno
seco caliente, y la solución resultante se enfría a tem-
peratura ambiente y se trata con 0,96 ml. de formiato de
etilo recién destilado. Se reemplaza el aire del sistema
20 por nitrógeno, y se añaden 560 mg. de hidruro sódico (dis-
persión al 58% en aceite mineral). El sistema se evacua
de nuevo, se llena de nitrógeno, y la mezcla se agita mag-
néticamente durante la noche a temperatura ambiente. A
continuación, se vierte en un exceso de solución acuosa
25 saturada de fosfato monosódico, y el producto se extracta
cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos se la-
van tres veces con agua, y se desecan sobre sulfato sódico.
La eliminación del disolvente deja el producto cru-
do, que se disuelve en éter y se purifica como sal sódica
30 por extracción en una solución de carbonato sódico al 10%.

289441

19 JUN



5 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 por evaporación hasta sequedad dan 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroxi-metilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona.

10 La 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroxi-metilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona (850 mg.) se disuelve en 9,2 ml. de etanol absoluto y se trata con una solución de 0,16 ml. de hidrato de hidracina en 0,16 ml. de etanol absoluto. La mezcla se somete a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante unos 45 minutos, y luego se evapora hasta sequedad a presión reducida. El residuo se lava 15 tres veces con agua fría, y el sólido amorfo resultante se deseca una hora a 80°C. en vacío intenso, para obtener 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen-3,2-gpirazol.

20 El 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen-3,2-gpirazol (720 mg.) se calienta en un baño de vapor con 24 ml. de una solución acuosa de ácido fórmico al 60% durante unos 30 minutos. El exceso de reactivo se elimina en vacío, empleando un baño de agua a unos 50°C. como fuente de calor. El residuo se baña 25 cuatro veces con n-hexano, y se deseca luego a 60°C. en vacío intenso, para obtener un sólido amorfo, que es una mezcla de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen-3,2-gpirazol y/o sus derivados formilados. Una porción de 500 mg. de este producto crudo se disuelve en 2,4 ml. de metanol puro, y se hace reaccionar con 0,9 ml. de una solución 30 1,33n de metóxido sódico en metanol a temperatura am-

289441



hiente, durante 10 minutos, en atmósfera de nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se concentra hasta sequedad y se baña con n-hexano. El residuo se lava con agua, se filtra y se deseca hasta peso constante, para obtener 17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

A una solución de 100 mg. de 17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol en 2 ml. de piridina se añaden 2 miliequivalentes de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, y luego se añade una mezcla de hielo y agua. Después de unos 30 minutos de reposo, se extrae el producto con acetato de etilo. El extracto etilacético se lava sucesivamente con agua, ácido sulfúrico normal frío como hielo (hasta que el pH de la capa acuosa sea de 1-3), bicarbonato sódico acuoso saturado (hasta que la capa acuosa dé un pH de 8), y agua (hasta neutralizar dicha capa). La solución etilacética se deseca con sulfato sódico anhidro. Luego se destila el disolvente en vacío a unos 40°C para obtener el 21-acetato de N-acetil-17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol, que se aísla mediante adición de agua y filtración.

De acuerdo con el anterior procedimiento, pero empleando una cantidad equivalente de otro acilante en vez de anhídrido acético, se obtiene el correspondiente 21-acilato de N-acil-17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

Una solución de 5,73 g. de 21-acetato de N-acetil-17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol en 60 ml. de ácido acético al 80% (v/v) se somete hora



289441

5 y media a reflujo. 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. La recrystalización del producto resultante da el 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol.

10 A una solución de 3,70 g. de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol (ejemplo 11) en 150 ml. de metanol, se añaden 30 ml. de agua que contiene 0,01 mol. de cloruro de hidrógeno. Luego se agrega una solución de 0,81 g. de cianato potásico en 8 ml. de agua, y esta mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Parte del metanol se elimina en vacío en el evaporador giratorio; se añade más agua, y el precipitado se recoge por filtración. La recrystalización en metanol da el N-carbamilpirazol suficientemente puro para la fase que sigue.

20 A una solución de 85 mg. de N-carbamil-17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol en 0,5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añade 0,015 ml. de cloruro de sulfonilmetano. Se deja reposar la mezcla resultante alrededor de 0°C., durante una hora aproximadamente. Se añade luego agua, y el precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava con agua, se deseca, y da 21-mesilato de N-carbamil-17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol.

25 A una solución de 62 mg. de 21-mesilato de N-carbamil-17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ



289441

5 pirazol en un litro de dimetilformamida anhidra recién
destilada, se añade bastante fluoruro potásico anhidro pa-
ra conseguir una solución saturada. Se calienta la mez-
cla 20 horas a 110°C. Se añade agua a la solución enfriada
y el producto se extrae en cloroformo, se deseca sobre sul-
fato sódico y se evapora hasta sequedad. El producto re-
sultante es una mezcla de N-carbamil-17 α ,21-epoxi-16 α -
metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y N-carbamil-21-
10 fluoro-17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/
pirazol, compuestos que se separan por cromatografía de
partición o por cromatografía sobre sílice gelatinosa.

15 A una solución de 355 mg. de N-carbamil-21-fluoro-
17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol
en 35 ml. de ácido acético glacial se añaden despacio, con
agitación, 104 mg. de nitrito sódico en 5 ml. de agua.
Al cabo de quince minutos a temperatura ambiente, se eli-
mina la mayor parte del ácido acético a esa temperatura en
el evaporador giratorio. Se añade acetato de etilo, y es-
ta solución se extracta varias veces con bicarbonato só-
20 dico, y se deseca. La eliminación del disolvente, segui-
da de cromatografía sobre alúmina, da 21-fluoro-17 α -hi-
droxi-16 α -metil-20-oxo-pregnen- β ,2-c/pirazol.

25 A 180 mg. de 21-mesilato de N-carbamil-17 α ,21-dihí-
droxi-16 α -metil-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 temperatura de reflu-
jo alrededor de una hora, y la solución reaccionante se
enfria a temperatura ambiente y se diluye con agua. El
material que precipita se recupera por filtración, se la-
30 va con agua, se deseca, y da N-carbamil-17 α -hidroxi-21-

19 JUN



yodo-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol.

5 El N-carbamil-17 α -hidroxi-21-yodo-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol se disuelve en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resul-
 tante se añaden 500 mg. de bisulfito sódico, y la mezcla se calienta a reflujo alrededor de una hora. La solución reaccionante se enfría, se diluye con agua, y el material
 10 separado se recupera por filtración. El producto se lava con agua, se deseca, y recristalizado en acetato de etilo, da N-carbamil-17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol.

A una solución de 355 mg. de N-carbamil-17 α -hidroxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol en 35 ml. de ácido acético glacial se añaden despacio, agitando, 104 mg. de nitrato sódico en 5 ml. de agua. Al cabo de 15 minutos a
 15 temperatura ambiente, se elimina la mayor parte del ácido acético a temperatura ambiente en el evaporador giratorio. Se añade acetato de etilo, y esta solución se extrae varias veces con bicarbonato sódico, y se deseca. La eliminación del disolvente, seguida de cromatografía sobre alú-
 20 mina, da 17 α -hidroxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol.

Por estos procedimientos, pero empleando cualquiera de los materiales de partida definidos por el compuesto 1 del esquema A, se obtienen los correspondientes 17 α -hidroxi-20-oxo-4-pregnen- y 4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazol, y sus
 25 21-fluoro-, 21-hidroxi-, 21-aciloxi- y N-acilderivados.

Por ejemplo, si se comienza con la 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, se obtienen el 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol y sus N-acil- y 21-
 30 acilderivados; con la 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-

19 J



5

4,6-pregnadien-3,20-diona, el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -
dimetil-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazol y sus N-
acil y 21-acilderivados; y con la 17 α ,21-dihidroxi-4,6-
pregnadien-3,20-diona, el 17 α -hidroxi- y el 17 α ,21-di-
hidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien- β ,2- ϵ /pirazol y sus N-
acil-derivados.

Los precitados 21-hidroxicompuestos se convier-
ten en los 21-fosfatos siguiendo la técnica del ejemplo
15.

10

EJEMPLO 12.

15

A una solución de 0,5 mmol. de 17 α ,20,20,21-bis-
(metilendioxi)-2-hidroximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-
ona (ejemplo 11) en unos 3 ml. de etanol absoluto, se
añade 0,6 mmol. de acetato sódico, y luego 0,6 mmol. de
sulfato de metilhidracina. La mezcla se tiene a reflujo
40 minutos bajo nitrógeno, y se filtra luego en calien-
te. Se concentra el filtrado hasta sequedad, se añade
agua, y se retira por filtración el 17 α ,20,20,21-bis-
(metilendioxi)-1',16 α -dimetil-4-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol
que se obtiene principalmente.

20

25

Como alternativa, se prepara una mezcla de 1',
16 α -dimetil y 2',16 α -dimetil-17 α ,20,20,21-bis(meti-
lendioxi)-pregnen- β ,2- ϵ /pirazol calentando 17 α ,20,20,
21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-16 α -metil-4-preg-
nen-3-ona con metanol en presencia de ácido p-toluensulfó-
nico, para formar la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-me-
toximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona, y haciendo reac-
cionar este compuesto con metilhidracina, como se detalla



al principio, pero empleando metilhidracina en vez de fenilhidracina en la segunda fase de la reacción. Los componentes de la mezcla se separan por cromatografía.

De conformidad con los procedimientos anteriores, pero empleando otras alquilhidracinas, como etil-, β -hidroxietil-, propil-, y butilhidracinas, o similares, en vez de metilhidracina, se obtienen los correspondientes 1'-alquil- y 2'-alquil-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen- β ,2-c/ pirazoles.

Los 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -dimetil-4-pregnen- β ,2-c/ pirazoles pueden prepararse también como sigue:

Se disuelve la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroxi-metilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona en 9,2 ml. de etanol absoluto, y se trata con una solución de 0,16 ml. de hidrato de hidracina disuelto en 0,16 ml. de etanol absoluto. La mezcla se refluje en atmósfera de nitrógeno durante unos 45 minutos, y luego se evapora hasta sequedad a presión reducida. Se lava el residuo tres veces con agua fría, y el sólido amorfo resultante se seca a 80°C. durante una hora en vacío intenso, para obtener 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen- β ,2-c/ pirazol.

Una solución de alrededor de 0,47 mmol. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen- β ,2-c/ pirazol en 10 ml. de benceno se trata con unos 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 agita durante la noche a temperatura ambiente. Se

19 JUN



Se filtra el producto, 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, por filtración, da principalmente el 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-N,16 α -dimetil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

5

De conformidad con este procedimiento, pero empleando otro alquilante, por ejemplo, yoduro de etilo o de propilo o similares, se obtiene el correspondiente N-alquil-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)16 α -metil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

10

El 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2',16 α -dimetil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol (15 mg.) se calienta en un baño de vapor con 1 ml. de ácido fórmico al 60%, durante unos 20 minutos, y se filtra luego en caliente. El filtrado se concentra hasta sequedad, se añade agua, y por filtración se recupera una mezcla del 17 α ,21-dihidroxi-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y su 21-formiato. Una porción de 500 mg. de este producto crudo se disuelve en 2,4 ml. de metanol puro, y se hace reaccionar con 0,9 ml. de una solución de 1,33n de metóxido sódico en metanol durante diez minutos en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y luego se concentra la mezcla hasta sequedad, y se baña con n-hexano. El residuo se lava con agua, se filtra y se deseca hasta peso constante, para obtener 17 α ,21-dihidroxi-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

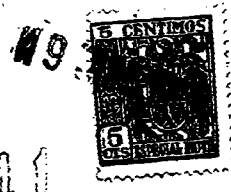
15

20

25

A una solución de 100 mg. de 17 α ,21-dihidroxi-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol en 2 ml. de piridina se añade 1 mEq de anhídrido acético. Se

30



289441

deja reposar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, y después se añade una mezcla de hielo y agua. Tras unos 30 minutos de reposo, se extrae el producto con acetato de etilo. El extracto etilacético se lava sucesivamente con agua, ácido sulfúrico normal frío como hielo (hasta que el pH de la capa acuosa sea de 1-3), bicarbonato sódico acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa sea de 8), y agua (hasta neutralizar dicha capa). La solución etilacética se deseca con sulfato sódico anhidro. A continuación se destila el disolvente a unos 40°C. en vacío, y se aísla el 21-acetato de 17 α , 21-dihidroxi-2', 16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol, mediante adición de agua y filtración.

De acuerdo con esta técnica, pero empleando una cantidad equivalente de otro acilante en vez de anhídrido acético, se obtiene el respectivo 21-acilato de 17 α , 21-dihidroxi-2', 16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

A una solución de 85 mg. de 17 α , 21-dihidroxi-2', 16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol en 0,5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añade 0,015 ml. de cloruro de sulfonilmetano. Se deja en reposo alrededor de una hora la mezcla resultante, hacia 0°C; se añade agua, y el precipitado que se forma se recupera por filtración, se lava con agua y se seca, para obtener 21-mesilato de 17 α , 21-dihidroxi-2', 16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

A 180 mg. de 21-mesilato de 17 α , 21-dihidroxi-2', 16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol, disueltos en 10 ml. de acetona, se añaden 300 mg. de yoduro

79



289441

sódico. La mezcla resultante se calienta a temperatura de reflujo alrededor de una hora, y la solución de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua. El material que precipita se recupera por filtración, se lava con agua, y se seca, para obtener 17 α -hidroxi-21-yodo-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

El 17 α -hidroxi-21-yodo-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol se disuelve 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 reaccionante se enfría, se diluye con agua, y el material que se separa se recupera por filtración. El producto se lava con agua, se seca, se recristaliza en acetato de etilo, y da 17 α -hidroxi-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

A una solución de 21-mesilato de 17 α ,21-dihidroxi-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol en 1 ml. de dimetilformamida anhidra recién destilada, se añade suficiente fluoruro potásico anhidro para conseguir una solución saturada. Se calienta la mezcla 20 horas a 110°C. 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-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y 21-fluoro-17 α -hidroxi-2',16 α -dimetil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol. Estos compuestos se separan por cromatografía de partición, o por cromatografía sobre sílice gelatinosa.

289441



5 De acuerdo con los anteriores procedimientos, comenzando con el 2'-metil-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol, pero empleando el 1'-metilderivado en vez del 2'-metilderivado, se obtienen los correspondientes 1'-metilcompuestos.

10 Conforme a todos los procedimientos precedentes, pero comenzando con una 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4-pregnen- o 4,6-pregnadien-3-ona que se obtiene de cada uno de los materiales de partida definidos por el compuesto 3 del esquema A, se obtienen los respectivos 1'-metil- y 2'-metilderivados.

EJEMPLO 13.

15 Una mezcla de 90 mg. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona (ejemplo 11) y 0,028 ml. de fenilhidracina se somete a reflujo 50 minutos en atmósfera de nitrógeno en 1,2 ml. de etanol absoluto. Se concentra la mezcla reaccionante hasta sequedad. Se añade agua, y el producto, por filtración, da un sólido amorfo que se lava sucesivamente con

20 agua, ácido diluido, agua y éter de petróleo. El producto se cristaliza en metanol, y da 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-2'-fenil-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol.

25 Alternativamente, una mezcla de 1'-fenil- y 2'-fenil-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen- β ,2- ϵ pirazol se prepara como sigue: Una mezcla de 1 g. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona, 200 ml. de metanol y 200 mg. de ácido p-toluensulfónico, se calienta a temperatura de reflujo, y se deja una hora en reposo a temperatura ambiente.

30 La mezcla de reacción se diluye luego con agua,

19 J

289441



5 y se extracta con acetato de etilo. El extracto etilacético se lava dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico, y después con agua; se deseca, y se concentra en vacío. La 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-metoxi-metilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona se obtiene por cristalización directa, o por cromatografía sobre alúmina lavada con ácido y elución con mezclas de éter y cloroformo.

10 Una mezcla de 500 mg. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-metoximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona, 100 ml. de etanol y 1 ml. de fenilhidracina, se calienta bajo nitrógeno hasta disolución, y se deja en reposo bajo nitrógeno durante la noche, a temperatura ambiente. Se añade ácido acético (2 ml.), y se deja reposar la mezcla

15 otras cuatro horas. La mezcla reaccionante se diluye luego 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 seca, se concentra, y se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido.

20 La elución con benceno deja un producto que, recristalizado en una mezcla de benceno y acetato de etilo, da el 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

25 Una porción de 30 mg. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol se calienta en un baño de vapor con 2 ml. de ácido fórmico al 60%, durante 35 minutos. Se eliminan los disolventes en vacío; se añade agua, y el producto, separado por filtración, da una mezcla de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y su 21-

30



289441

formiato. La presencia de formiato se conoce por absorción IR a 5,81 y 8,5 μ .

5 Una porción de 500 mg. de este producto crudo se disuelve en 2,4 ml. de metanol puro, y se hace reaccionar con 0,9 ml. de una solución 1,33n de metóxido sódico en metanol, durante diez minutos a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y luego se concentra la mezcla hasta sequedad, y se baña con n-hexano. El residuo se lava con
10 agua, se filtra y se seca hasta peso constante, y da 17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c γ pirazol.

15 El 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c γ pirazol se trata con una mezcla de 1,5 ml. de piridina y 1,5 ml. de anhídrido acético, y la mezcla se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminan los disolventes en vacío, se añade agua, y se retira por filtración el 21-acetato de 17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c γ pirazol. Después de desecar, el compuesto se disuelve en
20 cloruro de metileno; se añaden unas gotas de HCl 2,5n, y se concentra la mezcla hasta sequedad. El clorhidrato de 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c γ pirazol resultante es soluble en
25 cloruro de metileno, y se puede cristalizar en acetona.

El 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c γ pirazol (100 mg.) se disuelve en 1,2 cc. de dimetilformamida. La solución se enfría a 0 $^{\circ}$ C. y se añade 0,7 cc. de cloruro de sulfonilmetano. La mezcla se
30 mantiene a 0 $^{\circ}$ C. alrededor de una hora; se añaden 3 cc. de

289441

19



5 agua, y el producto se extrae en 100 cc. de cloroformo, se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra hasta sequedad, para obtener el 21-mesilato de 17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

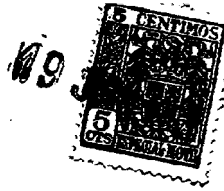
10 El 21-mesilato de 17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β , 2-c/pirazol (180 mg.) se suspende en 10 ml. de acetona, y se añaden 300 mg. de yoduro sódico. La mezcla se tiene alrededor de una hora a reflujo en atmósfera de nitrógeno, y se enfría luego sobre hielo. Al añadir agua, se forma un precipitado blanco, que se separa por filtración, se lava con agua, se deseca en vacío, y da el 17 α -hidroxi-21-yodo-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

15 Este material se disuelve en 5 cc. de etanol. Se añaden 500 mg. de bisulfito sódico en 5 cc. de agua, y la mezcla se somete una hora a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Se añaden luego 10 cc. de agua, y el producto se extrae en 100 cc. de cloroformo, se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra hasta sequedad, para obtener un residuo que se purifica por cromatografía sobre sílice gelatinosa. El 17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β , 2-c/pirazol así obtenido se cristaliza en una mezcla de acetona y éter.

25 De acuerdo con todos los procedimientos anteriores, pero comenzando con el 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4-pregnenderivado obtenido con uno de los materiales de partida definidos por el compuesto 3 del esquema A, se obtienen los respectivos 1'-fenil- y 2'-fenilderivados.

30

289441



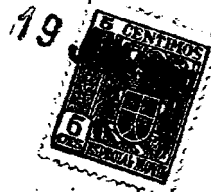
Por ejemplo, comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona (preparada de 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona según los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtienen 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; 17 α -hidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, y 21-fluoro-17 α -hidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

Comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-16 β -metil-4-pregnen-3-ona (que se prepara de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-4-pregnen-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtienen el 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 17 α -hidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, y el 21-fluoro-17 α -hidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

Comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-6 α ,16 α -dimetil-4-pregnen-3-ona (que se prepara de 17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 α -dimetil-4-pregnen-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtienen el 17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 α -dimetil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y sus N-acil y 21-acilatos; el 17 α -hidroxi-6 α ,16 α -dimetil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, y el 21-fluoro-17 α -hidroxi-6 α ,16 α -dimetil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

Comenzando con la 16 α -fluoro-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona (que se prepara de la 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, según los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtienen

289441



el 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen-
 3,2-c/pirazol y su N-acil y 21-acilatos; el 16 α -fluoro-17 α -
 hidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen-3,2-c/pirazol, y el 16 α ,
 21-difluoro-17 α -hidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen-3,2-c/
 5 pirazol.

Comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-
 6,16 α -dimetil-2-hidroximetilen-4,6-pregnadien-3-ona (que
 se prepara de la 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-preg-
 10 nadien-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos
 del ejemplo 11), se obtienen el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -
 dimetil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien-3,2-c/pirazol y sus
 N-acilo y 21-acilatos; el 17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-20-oxo-
 2'-fenil-4,6-pregnadien-3,2-c/pirazol, y el 21-fluoro-17 α -
 hidroxi-6,16 α -dimetil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien-3,2-c/
 15 pirazol.

Comenzando con la 6-fluoro-17 α ,20,20,21-bis(meti-
 lendioxi)-2-hidroximetilen-16 α -metil-4,6-pregnadien-3-ona
 (que se prepara de 6-fluoro-17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-
 4,6-pregnadien-3,20-diona, siguiendo los dos primeros pro-
 20 cedimientos del ejemplo 11), se obtienen el 6-fluoro-17 α ,
 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien-
 3,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 6-fluoro-17 α -
 hidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien-3,2-c/
 pirazol, y el 6,21-difluoro-17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-
 25 2'-fenil-4,6-pregnadien-3,2-c/pirazol.

Comenzando con la 16 α -fluoro-17 α ,20,20,21-bis(me-
 tilendioxi)-2-hidroximetilen-6-metil-4,6-pregnadien-3-ona
 (que se prepara de la 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6-metil-
 4,6-pregnadien-3,20-diona, siguiendo los dos primeros pro-
 30 cedimientos del ejemplo 11), se obtienen el 16 α -fluoro-17 α ,



21-dihidroxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 16 α -fluoro-17 α -hidroxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol, y el 16 α ,21-difluoro-17 α -hidroxi-6-metil-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol.

Comenzando con la 6,16 α -difluoro-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4,6-pregnadien-3-ona (que se prepara de la 6,16 α -difluoro-17 α ,21-dihidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtienen el 6,16 α -difluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 6,16 α -difluoro-17 α -hidroxi-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol, y el 6,16 α ,21-trifluoro-17 α -hidroxi-20-oxo-2'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol.

Todos los precitados 21-hidroxicompuestos se convierten en los 21-fosfatos por el procedimiento del ejemplo 15.

EJEMPLO 14.

Una muestra de 111,5 mg. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona 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 una hora de reflujo, la mezcla se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en éter; la capa etérea se trata tres veces con ácido clorhídrico 2,5n, luego tres veces con hidróxido sódico 2,5n, y finalmente con



agua. La capa etérea se deseca sobre sulfato magnésico, se filtra, se concentra hasta sequedad en vacío, y da un residuo que se compone principalmente de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2'-(p-fluorofenil)-16 α -metil-4-pregnen-3,2-c/pirazol. Este se recupera disolviendo la mezcla de reacción en metanol y recristalizando luego.

Alternativamente, se prepara una mezcla de 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen-3,2-c/pirazol del modo siguiente: Una mezcla de 1 g. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona, 200 ml. de metanol y 200 mg. de ácido p-toluensulfónico, se calienta a temperatura de reflujo y se deja reposar una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción 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 después con agua, se deseca, y se concentra en vacío. La 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-metoximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona se obtiene por cristalización directa, o por cromatografía sobre alúmina lavada con ácido y elución con mezclas de éter y cloroformo.

Una mezcla de 500 mg. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-metoximetilen-16 α -metil-4-pregnen-3-ona, 100 ml. de etanol y 1 ml. de p-fluorofenilhidracina, se calienta bajo nitrógeno hasta disolución, y se deja luego en reposo durante la noche bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Se añade ácido acético (2 ml.), y se deja reposar la mezcla otras cuatro horas. Después se diluye con acetato de etilo, y se lava dos veces con ácido sulfúrico 2n, dos

289441



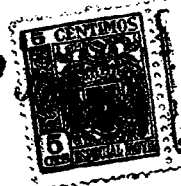
veces con hidróxido sódico 2,5n, y dos veces con agua.

El extracto etilacético se deseca, se concentra, y se cromatografía sobre alúmina lavada con ácido. La elución con benceno deja un producto que, recristalizado en una mezcla de benceno y acetato de etilo, da el 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-1'-fluorofenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol. Una nueva elución con una mezcla 1:1 de éter y éter de petróleo, seguida de cristalización en benceno, da el 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

Una porción de 70 mg. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2'-(p-fluorofenil)-16 α -metil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol se calienta en un baño de vapor con 2 ml. de una solución de ácido fórmico al 60% durante 35 minutos. Se elimina el exceso de reactivo en vacío, a unos 50°C., empleando un baño de agua como calentador. El residuo se lava bien con agua, y se seca después a 80°C., para obtener 61,1 mg. de residuo. El producto crudo se disuelve en 3 ml. de metanol espectral y se hace reaccionar diez minutos con 0,5 ml. de una solución decinormal de metóxido sódico en metanol, a temperatura ambiente. El producto se neutraliza con ácido acético. Luego se concentra la mezcla hasta sequedad, y se lava repetidamente con agua, se filtra, y se seca hasta peso constante, para obtener 17 α ,21-dihidroxi-2'-(p-fluorofenil)-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

A una solución de 100 mg. de 17 α ,21-dihidroxi-2'-(p-fluorofenil)-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol en 2 ml. de piridina se añade 1 mEq de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar durante la noche a

289441

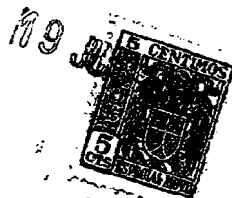


temperatura ambiente. Luego se añade una mezcla de hielo y agua, y, después de unos 30 minutos de reposo, el producto se extrae con acetato de etilo. El extracto etilacético se lava sucesivamente con agua, con ácido sulfúrico normal frío como hielo (hasta que el pH de la capa acuosa sea de 1-3), con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (hasta que el pH de la capa acuosa sea de 8), y con agua (hasta neutralizar la capa acuosa). La solución etilacética se deseca con sulfato sódico anhidro. Luego se destila el disolvente a unos 40°C. en vacío, para obtener 21-acetato de 17 α , 21-dihidroxi-2'-(p-fluorofenil)-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol, que se aísla mediante adición de agua y filtración. Después de secar, el compuesto se disuelve en cloruro de metileno, se añaden unas gotas de HCl 2,5n, y se concentra la mezcla hasta sequedad. El clorhidrato resultante se cristaliza en acetona.

De acuerdo con este procedimiento, pero empleando una cantidad equivalente de otro acilante en vez de anhídrido acético, se obtiene el respectivo 21-acilato.

A una solución de 85 mg. de 2'-(p-fluorofenil)-17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol en 0,5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añade 0,015 ml. de cloruro de sulfonilmetano. La mezcla resultante se deja alrededor de una hora en reposo hacia 0°C. Se añade agua, y el precipitado cristalino que se forma se recupera por filtración, se lava con agua, se seca, y da 21-mesilato de 2'-(p-fluorofenil)-17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol.

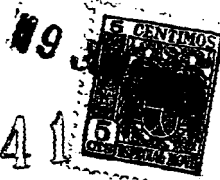
A 180 ml. de 21-mesilato de 2'-(p-fluorofenil)-17 α , 21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β , 2-c/pirazol,



disueltos en 10 ml. de acetona, se añaden 300 mg. de yoduro sódico. La mezcla resultante se calienta a reflujo alrededor de una hora, se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con agua. El material cristalino que precipita se recupera por filtración, se lava con agua, se seca, y da 2'-(p-fluorofenil)-17 α -hidroxi-21-yodo-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

El 2'-(p-fluorofenil)-17 α -hidroxi-21-yodo-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol se disuelve 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 el material cristalino que se separa se recupera por filtración. El producto se lava con agua, se seca, se recristaliza en acetato de etilo, y da 2'-(p-fluorofenil)-17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

A una solución de 62 mg. de 21-mesilato de 2'-(p-fluorofenil)-17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol en 1 ml. de dimetilformamida anhidra recién destilada, se añade suficiente fluoruro potásico anhidro para conseguir una solución saturada. La mezcla se calienta 20 horas a 110°C. A la solución enfriada se añade agua, y el producto se extrae en cloroformo, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad. El resultado es una mezcla de 2'-(p-fluorofenil)-17 α ,21-epoxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y 2'-(p-fluorofenil)-21-fluoro-17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, compuestos que se separan mediante cromatografía de partición.



De acuerdo con estos procedimientos, comenzando con el 2'-(p-fluorofenil)-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-6 α -metil-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, pero empleando el 1'-(p-fluorofenil)-derivado en vez del 2'-(p-fluorofenil)-derivado, se obtienen los respectivos 1'-(p-fluorofenil)-compuestos.

Por todos los procedimientos anteriores, pero comenzando con el 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroxi-metilen-4-pregnen-derivado que se obtiene de cada uno de los materiales de partida definidos por el compuesto 2 del esquema A, se obtienen los correspondientes 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-derivados.

Por ejemplo, comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroxi-metilen-4-pregnen-3-ona (que se prepara de 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, siguiendo los dos procedimientos primeros del ejemplo 11), se obtienen 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; 17 α -hidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, y 21-fluoro-17 α -hidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol.

Comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroxi-metilen-16 β -metil-4-pregnen-3-ona (que se prepara de 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-4-pregnen-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtienen el 17 α ,21-dihidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 17 α -hidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol, y el 21-fluoro-17 α -hidroxi-16 β -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-e/pirazol.



Comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-
 2-hidroximetilen-6 α ,16 α -dimetil-4-pregnen-3-ona (que se
 prepara de 17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 α -dimetil-4-pregnen-
 3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del
 ejemplo 11), se obtienen el 17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 α -
 5 dimetil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-c/pirazol
 y sus N-acilo y 21-acilatos; el 17 α -hidroxi-6 α ,16 α -di-
 metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-c/pirazol,
 y el 21-fluoro-17 α -hidroxi-6 α ,16 α -dimetil-20-oxo-2'-(p-
 10 fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

Comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-
 16 α -fluoro-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona (que se pre-
 para de la 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-
 15 diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del ejem-
 plo 11), se obtienen el 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-
 oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-c/pirazol y sus N-
 acilo y 21-acilatos; el 16 α -fluoro-17 α -hidroxi-20-oxo-
 2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen- β ,2-c/pirazol, y el 16 α ,21-
 difluoro-17 α -hidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnen-
 20 β ,2-c/pirazol.

Comenzando con la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-
 6,16 α -dimetil-2-hidroximetilen-4,6-pregnadien-3-ona (que
 se prepara de la 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-
 pregnadien-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedi-
 25 mientos del ejemplo 11), se obtienen el 17 α ,21-dihidroxi-
 6,16 α -dimetil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien-
 β ,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 17 α -hidro-
 xi-6,16 α -dimetil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregna-
 dien- β ,2-c/pirazol, y el 21-fluoro-17 α -hidroxi-6,16 α -
 30 dimetil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/



289441

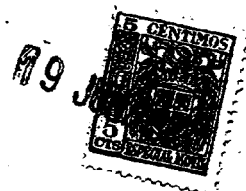
pirazol.

Comenzando con la 6-fluoro-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-16 α -metil-4,6-pregnadien-3-ona (que se prepara de 6-fluoro-17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4,6-pregnadien-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtienen el 6-fluoro-17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 6-fluoro-17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol, y el 6,21-difluoro-17 α -hidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol.

Comenzando con la 16 α -fluoro-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-6-metil-4,6-pregnadien-3-ona (que se prepara de la 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtienen el 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6-metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 16 α -fluoro-17 α -hidroxi-6-metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol, y el 16 α ,21-difluoro-17 α -hidroxi-6-metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol.

Comenzando con la 6,16 α -difluoro-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetilen-4,6-pregnadien-3-ona (que se prepara de la 6,16 α -difluoro-17 α ,21-dihidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona, siguiendo los dos primeros procedimientos del ejemplo 11), se obtiene el 6,16 α -difluoro-17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/pirazol y sus N-acilo y 21-acilatos; el 6,16 α -di-

289441



fluoro-17 α -hidroxi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregna-
dien- β ,2-c/pirazol, y el 6,16 α ,21-trifluoro-17 α -hidro-
xi-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4,6-pregnadien- β ,2-c/pira-
zol.

5 Todos los 21-hidroxicompuestos precitados se con-
vierten en los 21-fosfatos siguiendo el procedimiento del
ejemplo 15.

EJEMPLO 15.

10 El procedimiento siguiente describe en particular
la preparación del 21-fosfato a partir del 21-yodo-17 α -
hidroxi-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pira-
zol, pero es aplicable en general a todos los 21-yodo-17 α -
hidroxi-20-oxo-4-pregnen- y 4,6-pregnadien-pirazoles defi-
nidos por los compuestos 7A y 7B del esquema A.

15 Se prepara fosfato argéntico monobásico por reac-
ción 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 monoar-
géntico se lava con dos porciones de éter etílico, que se
20 retiran por decantación, para eliminar parte del ácido
fosfórico. Se añaden unos 200 ml. de acetonitrilo, para
cubrir el fosfato monoargéntico, y se calienta la mezcla
a temperatura de reflujo. Se añaden entonces 20 g. de
17 α -hidroxi-21-yodo-16 α -metil-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen-
25 β ,2-c/pirazol, y la mezcla se somete a reflujo 75 minutos
en atmósfera de nitrógeno, agitando. Se enfría luego la
mezcla de reacción alrededor de una hora, a temperatura
ambiente; se añaden 200 g. de agua de hielo, y se elimina
el acetonitrilo en vacío a menos de 25°C. El pH de la
30 suspensión acuosa resultante se ajusta a 6,4 agregando

289441



23 ml. de solución acuosa saturada de carbonato sódico,
y el precipitado que se forma se separa por filtración
y se lava con agua hasta que ésta no contenga material
capaz de absorber rayos UV. El filtrado y las lavaduras
5 se reúnen y se desecan a baja temperatura, para separar
del agua un material sólido. Éste se tritura con un to-
tal de 770 ml. de metanol en siete porciones. El mate-
rial insoluble en metanol se separa por filtración. Lue-
go se concentra el filtrado en vacío hasta 200 ml., y se
10 pasa a través de una columna que contiene 60 g. de una
resina de intercambio catiónico ("IR-120") en su forma
de hidrógeno. La columna se lava con metanol hasta que
las lavaduras no contengan material que absorba luz UV.
El eluado y las lavaduras reunidos se concentran hasta
15 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, se seca durante 16 horas en un desecador,
y da 21-fosfato monobásico de 17 α -hidroxi-16 α -metil-
20-oxo-2'-fenil-4-pregnen- β ,2-c/pirazol.

20 Las sales mono- y dialcalinas del 21-fosfato mono-
básico se obtienen neutralizando éster 21-dihidrofosfórico
con un metóxido alcalimetálico.

EJEMPLO 16.

25 Para preparar los 16 α -fluoroesteroides empleados
como materiales de partida en los esquemas de reacciones
A y B, se utilizan los procedimientos siguientes:

Se prepara una solución de 9,0 g. de progesterona
en 125 ml. de t-butanol anhidro. Se añaden agitando
13,6 ml. de oxalato de dietilo y 25 ml. de metóxido sódico

289441



2,5n de metanol, a unos 50°C. Esta mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno durante la noche, a temperatura ambiente. Luego se añaden 3,06 g. de acetato sódico y 3,53 ml. de ácido acético glacial en 200 ml. de metanol.

5 Esta solución se enfría en un baño de hielo, y se añaden en media hora 10,8 g. de bromo en 110 ml. de metanol. A continuación se agregan 57 ml. de metóxido sódico 2,5n en metanol, y la solución se agita cinco horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua, y el precipitado se separa por filtración, y se seca. Se añaden

10 5 g. de polvo de cinc, y se agita la mezcla de reacción vigorosamente por espacio de cuatro horas. Se separan los sólidos por filtración, y se lavan con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se extracta con bicar-

15 bonato sódico diluido, y se deseca. La cromatografía sobre sílice gelatinosa da 3-oxo-4,17(20)-pregnadien-21-oato de metilo.

Se agitan a 25°C. durante tres horas, 2 g. de este producto, 0,120 g. de ácido 2,4-dinitrobencensulfónico, 60 ml. de fioxano seco y 4 ml. de ortoformiato de etilo recién destilado. Luego se neutraliza el catalizador ácido añadiendo 2 ml. de piridina. La mezcla reaccionante se diluye con agua y se extracta con éter.

20 Los extractos etéreos reunidos se lavan con agua, se desecan, y se evaporan a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía sobre alúmina (alcalina), y se eluye con mezclas de éter y éter de petróleo, para separar el éster 3-enol-etílico de 3-oxo-4,17(20)-pregnadien-21-

25 oato de metilo.

30 Se disuelven en 5 ml. de piridina seca 250 mg. del



éster 3-enol-etílico de 3-oxo-4,17(20)-pregnadien-21-
oato de metilo. Se enfría esta mezcla a -20°C., y se
burbujea lentamente fluoruro de perclorilo durante tres
minutos a través de ella. Luego se vierte en hielo y
5 agua, y se extracta varias veces con acetato de etilo.
La capa orgánica se lava primero con ácido clorhídrico
diluido, y luego con bicarbonato sódico al 5%, y se de-
seca. El residuo, después de eliminar disolvente, es una
mezcla de 6 α - y 6 β -fluoroisómeros, que sirve para la
10 siguiente fase sin purificarla.

Se disuelven 385 mg. del éster 3-enol-etílico cru-
do de 3-oxo-4,17(20)-pregnadien-21-oato de metilo en 10
ml. de acetona que contienen 0,17 g. de acetato sódico
disuelto en 1,7 ml. de agua, y se enfría la mezcla a 0°C.
15 Se añade N-clorosuccinimida (170 mg.), y en seguida, 0,17
ml. de ácido acético glacial. La mezcla reaccionante se
agita hora y media en un baño de hielo, y luego se vier-
te en agua de hielo y se extrae en acetato de etilo. Eli-
minando el disolvente desecado, queda un residuo que con-
tiene 6 α -cloro-3-ceto-4,17(20)-pregnadien-21-oato de me-
20 tilo.

En un separador de agua de Dean-Stark, se someten
a reflujo 200 mg. de 6 α -fluoro-3-ceto-4,17(20)-pregnadien-
21-oato de metilo crudo en 10 ml. de benceno, con 0,5 ml. de
25 pirrolidina y 50 mg. de ácido p-toluensulfónico. Al cabo
de 24 horas, la mezcla de reacción enfriada se extracta rá-
pidamente una vez con agua, se deseca y se concentra hasta
sequedad. El residuo se redisuelve en 10 ml. de tetrahidro-
furano, se añaden 200 mg. de hidruro de litio y aluminio, y
30 la mezcla se tiene dos horas a reflujo. Se añade con cui-

289441



5 dado agua a la mezcla reaccionante enfriada, y luego acetato de etilo. Se separa la capa orgánica, y se concentra hasta sequedad. El residuo se somete cuatro horas a reflujo con 0,75 g. de acetato sódico, 1 ml. de agua, 0,4 ml. de ácido acético glacial y 10 ml. de metanol. Se añaden acetato de etilo y agua, y la capa orgánica, separada y desecada, se concentra hasta sequedad. El residuo se trata con 1 ml. de anhídrido acético y 1 ml. de piridina a temperatura ambiente, durante 18 horas.

10 La eliminación de estos reactivos en vacío, seguida de cromatografía sobre alúmina neutra, da 21-acetato de 6 α -fluoro-21-hidroxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

De acuerdo con este procedimiento, pero comenzando con el 6 α -cloro-3-ceto-4,17(20)-pregnadien-21-oato de metilo crudo, se obtiene el 21-acetato de 6 α -cloro-21-hidroxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

15

Se calientan a 75-100°C. con agitación, 3,70 g. de 21-acetoxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona con 1,1 a 2,2 g. de dióxido de selenio en 135 ml. de dioxano y 15 ml. de agua. Cuando llega a su máximo la reacción para formar la 21-acetoxi-16 α -hidroxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona, se filtra la solución con ayuda de Supercel (tierra de infusorios), y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo, y se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso, sulfuro amónico, amoníaco acuoso diluido, ácido clorhídrico diluido, y finalmente agua. El disolvente orgánico se deseca, se trata con carbón vegetal activado, se concentra hasta sequedad, y se cromatografía sobre sílice gelatinosa, para obtener 21-acetoxi-

20

25

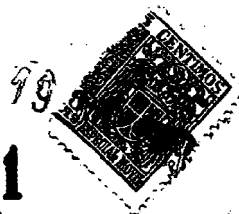


289441

16 α -hidroxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona.

Una solución de 21-acetoxi-16 α -hidroxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona (400 mg.) en 10 ml. de éter y 1 ml. de tributilamina, se trata con 0,2 ml. de cloruro de tionilo. A los diez minutos, se vierte la mezcla en fosfato monosódico helado, y se extracta con acetato de etilo. La eliminación del disolvente desecado deja un residuo que contiene 20-cloro-21-acetoxi-4,16-pregnadien-3-ona. Esta se disuelve en 10 ml. de etanol, al que se añade a gotas cloruro sódico normal, hasta que persista diez minutos la alcalinidad. Luego se agrega con cuidado ácido acético, hasta neutralidad, y se elimina el disolvente en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se somete a cromatografía sobre sílice gelatinosa, y da 20,21-epoxi-4,16-pregnadien-3-ona.

A una solución de 200 mg. de 20,21-epoxi-4,16-pregnadien-3-ona en 2 ml. de cloroformo y 2 ml. de tetrahidrofurano contenida en una botella de polietileno, a -60°C ., se añaden 2 ml. de una mezcla al 2:1 (en peso) de fluoruro de hidrógeno anhidro y tetrahidrofurano. Al cabo de cuatro horas a -10°C ., se enfría la mezcla a -60°C ., y se añade con precaución a otra de 30 ml. de carbonato potásico acuoso al 25% y 25 ml. de cloroformo, mantenida a -5°C .. La fase acuosa se extracta más con cloroformo, y el disolvente orgánico se lava con bicarbonato sódico y se deseca. El residuo, después de eliminar el disolvente, se trata a temperatura ambiente con 1 ml. de anhídrido acético y 1 ml. de piridina. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad en vacío intenso en un evaporador giratorio, y, por cromatografía sobre alúmina neutra, da 21-acetoxi-16 α -fluoro-



4,17(20)-pregnadien-3-ona.

289441

Se prepara una solución de 325 mg. de 21-acetoxi-16 α -fluoro-4,17(20)-pregnadien-3-ona en 10 ml. de t-butanol, 3 ml. de cloruro de metileno y 0,4 ml. de piridina. A la solución se añade 1,1 ml. de una solución de complejo de óxido de N-metilmorfolina y peróxido de hidrógeno en t-butanol. Se añade 1 mg. de tetraóxido de osmio, y la solución se agita durante la noche, a temperatura ambiente. Después se destruye el exceso de reactivo, agitando vigorosamente la solución de hidrosulfito sódico acuoso. Una vez filtrada, la capa orgánica se lava con fosfato monosódico y agua, se deseca, y se evapora en vacío. La cromatografía sobre Florisil da 16 α -fluoro-17 α -hidroxi-21-acetoxi-4-pregnen-3,20-diona. Florisil es un silicato de magnesio activado.

El complejo de óxido de N-metilmorfolina y peróxido de hidrógeno se prepara como sigue: A una solución de 26 g. (0,25 mol.) de N-metilmorfolina en 100 ml. de alcohol butílico terciario se añaden 34 g. (0,50 mol.) de peróxido de hidrógeno al 50%, en porciones y agitando, mientras se mantiene la temperatura de reacción entre 30° y 35°C. con un baño de agua. La solución resultante se diluye luego hasta 170 ml. con t-butanol, se mantiene 48 horas a temperatura ambiente, y se deseca con 60 g. de sulfato magnésico anhidro durante otras 24 horas. El sulfato magnésico se elimina por filtración, y el filtrado se destila hasta sequedad, para producir peróxido de N-metilmorfolina cristalina. También puede valorarse el peróxido de la solución, y emplearse el peróxido del óxido de N-metilmorfolina sin aislamiento.

19 JUN



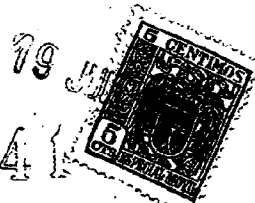
5 Se disuelven 500 mg. de 21-acetoxi-16 α -fluoro-17 α -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona en una mezcla de 5 ml. de benceno y 5 ml. de hidróxido potásico normal en metanol, y la solución se deja reposar diez minutos a temperatura ambiente. Se acidifica con ácido acético, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación del disolvente desecado deja un residuo de 16 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona. Esta se agita 70 horas, a temperatura ambiente, con una mezcla de 18 ml. de cloroformo, 5 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 5 ml. de formaldehído al 37%. Se separa la capa clorofórmica, y la acuosa se extracta varias veces más con cloroformo. El disolvente orgánico reunido se lava con bicarbonato sódico acuoso, y se deseca. La eliminación del disolvente deja un residuo que contiene 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -fluoro-4-pregnen-3,20-diona, la cual se purifica más por cristalización en metanol.

15 Una suspensión de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -fluoro-4-pregnen-3,20-diona (11,1 g.) y cloranilo (24,3 g.) en 360 ml. de t-butanol seco, se calienta tres horas a reflujo, protegida por un velo de nitrógeno. Se elimina el disolvente, y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución así obtenida se lava sucesivamente con solución acuosa de bisulfito sódico al 10%, hidróxido potásico al 5%, y agua. Se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra a presión reducida, para obtener 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -fluoro-4,6-pregnadien-3,20-diona.

25 Alternativamente, se puede preparar la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -fluoro-4,6-pregnadien-3,20-diona mediante reacción de la 21-acetoxi-16 α -fluoro-17 α -hidro-

30

289441



xi-4-pregnen-3,20-diona con cloranilo, de acuerdo con la anterior reacción, y tratamiento de la 21-acetoxi-16 α -fluoro-17 α -hidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona resultante, primero con hidróxido potásico en metanol, y luego con formaldehido, en presencia de HCl concentrado.

De conformidad con los procedimientos anteriores, pero comenzando con las conocidas 6 α -metil-21-acetoxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona, 6 α -cloro-21-acetoxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona, o 6 α -fluoro-21-acetoxi-4,17(20)-pregnadien-3-ona, o sus $\Delta^{4,6}$ -análogos, se obtienen 6 α -metil-, 6 α -cloro- o 6 α -fluoro-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -fluoro-4-pregnen-3,20-diona y sus correspondientes $\Delta^{4,6}$ -análogos.

Las 6-halo-16 α -fluoro-17 α -hidroxi-4,6-pregnadien-3,20-dionas empleadas como materiales de partida se preparan alternativamente como sigue:

Se someten tres horas a reflujo progesterona (10 g.) y cloranilo (25 g.) en 350 ml. de t-butanol seco. El residuo, después de eliminar el disolvente, se disuelve en cloroformo, y se extracta bien con bisulfito sódico acuoso al 10%, hidróxido potásico al 5%, y agua. La eliminación del disolvente desecado, seguida de cromatografía sobre alúmina neutra, da 6-deshidroprogesterona.

Una solución de 3,25 g. de 6-deshidroprogesterona en 325 ml. de dicloruro de metileno se enfría en un baño de hielo, se trata con 75 ml. de ácido monoperftálico 1,5n en éter, y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en un exceso de bicarbonato sódico, y la capa orgánica se separa y se deseca. Por eliminación del disolvente y cristalización en uno adecuado, se

289441

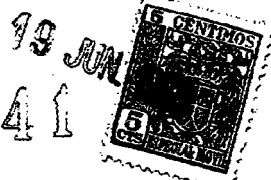


obtiene 6 α ,7 α -oxidoprogesterona.

5 Se satura 6 α ,7 α -oxidoprogesterona (1,0 g.) en 75 ml. de ácido acético glacial con cloruro de hidrógeno anhidro, a temperatura ambiente, y se deja reposar cuatro ho-
ras a esta temperatura. Luego se vierte en agua, se ex-
tracta con cloroformo, y se lava con agua y con bicarbona-
to sódico. La eliminación del disolvente, seguida de cro-
matografía sobre alúmina neutra, da 6-cloro-6-deshidro-pro-
gesterona.

10 Se disuelve 6 α ,7 α -oxidoprogesterona (1,25 g.) en 30 ml. de cloroformo, y se trata con 12,5 ml. de una so-
lución preparada con 7 partes de tetrahidrofurano, 4 partes
de cloroformo y 4 partes de fluoruro de hidrógeno anhidro.
Después de tres días a temperatura ambiente, se vierte cui-
15 dadosamente la mezcla en carbonato potásico helado, y se
extracta varias veces con cloroformo. Se separa la capa
orgánica, se deseca y se elimina. El residuo se recoge en
20 ml. de ácido acético glacial, y se añaden 5 ml. de este
ácido saturado con fluoruro de hidrógeno gaseoso. Después
20 de una hora a temperatura ambiente, esta mezcla se vierte
en hielo y agua, y se extracta con acetato de etilo. Se
lava con agua y con bicarbonato sódico, se elimina el di-
solvente desecado, y el residuo, por cromatografía sobre
alúmina neutra, da 6-fluoro-6-deshidroprogesterona.

25 Se prepara una solución de 9,0 g. de 6-cloro-6-
deshidroprogesterona en 125 ml. de t-butanol anhidro. Se
añaden a la solución, agitando, 13,6 ml. de oxalato de
etilo y 25 ml. de metóxido sódico 2,5n en metanol, a unos
50°C. Esta mezcla se agita bajo nitrógeno durante la no-
30 che, a temperatura ambiente. Luego se añaden 3,06 g. de



acetato sódico y 3,53 ml. de ácido acético glacial en 200 ml. de metanol. Esta solución se enfría en un baño de hielo, y se añaden despacio, en media hora, 10,8 g. de bromo en 110 ml. de metanol. A continuación se agregan 57 ml. de metóxido sódico 2,5n en metanol, y la solución se agita cinco horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte luego en agua, y el precipitado se separa por filtración y se seca. Se disuelven 5 g. de este material en 100 ml. de benceno, 50 ml. de metanol y 10 ml. de ácido acético glacial. Se añaden 5 g. de cinc en polvo, y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante cuatro horas. Se separan los sólidos por filtración, y se lavan con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se extracta con bicarbonato sódico diluido, y se deseca. Por cromatografía sobre sílice gelatinosa se obtiene 6-cloro-3-ceto-4,6-17(20)-pregnatrien-21-oato de metilo.

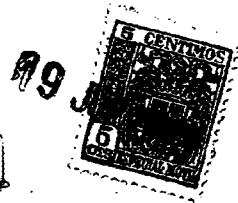
Este compuesto se convierte luego en 21-acetoxi-6-cloro-21-hidroxi-4,6-17(20)-pregnatrien-3-ona, procediendo luego como para preparar los respectivos Δ^4 -compuestos.

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

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para preparar compuestos esteroides, que comprende la reacción de un compuesto de hidracina, elegido del grupo formado por hidracina e hidracinas menossubstituídas, con un 2-substituto-3-cetoesteroide insaturado de la serie del pregnano, donde el sustituto se toma del grupo integrado por radicales hidroximetileno y alcoximetileno en C-2, con dos hidrógenos en C-11, y un enlace insaturado elegido del grupo de enlaces Δ^4 y $\Delta^{4,6}$,

289441



para formar así el correspondiente esteroide- β ,2- ϵ /pirazol insaturado.

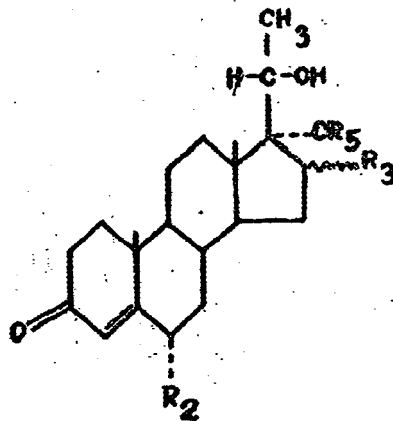
5

2.- Procedimiento para preparar compuestos esteroides, que comprende la reacción de un compuesto de hidracina, elegido del grupo formado por hidracina e hidracinas monosustituídas, con un 2,20-bis-sustituído-3-ceto-17-oxigenoesteroide insaturado de la serie de pregnano, donde el sustituto se toma del grupo consistente en radicales hidroximetileno y alcoximetileno en C-2, con dos hidrógenos en C-11, un sustituto elegido del grupo integrado por radicales cetilo y alquilendioxiilo en C-20, y un enlace insaturado elegido del grupo que forman enlaces Δ^4 y $\Delta^{4,6}$, para formar así el correspondiente 17,20-trioxigeno-esteroide- β ,2- ϵ /pirazol.

10

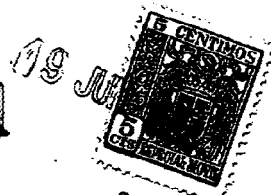
15

3.- Procedimiento para preparar compuestos esteroides, que comprende la reacción de un compuesto elegido del grupo de los definidos por la fórmula



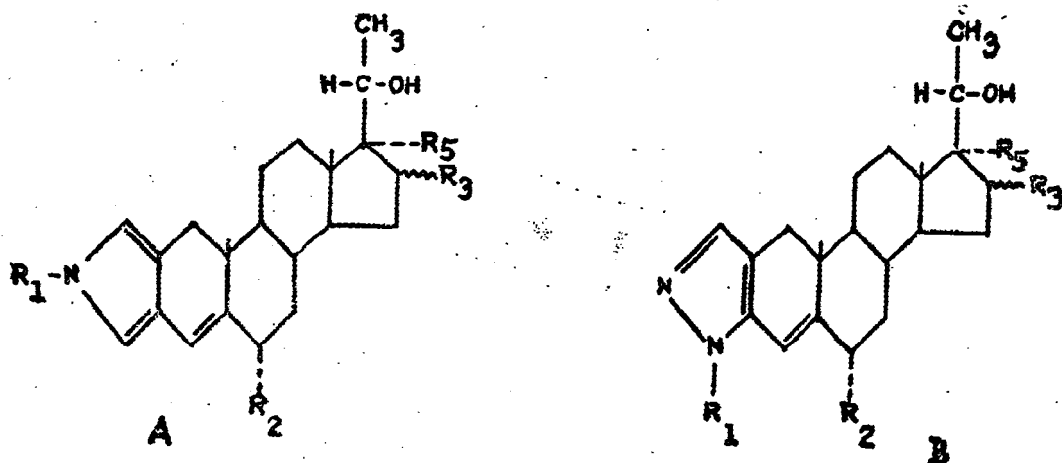
20

y sus $\Delta^{4,6}$ -análogos, donde R_2 se ha elegido del grupo constituido por hidrógeno, α -metilo y α -fluoro; R_3 , del grupo formado por hidrógeno, α -metilo, β -metilo, α -fluoro y metileno, y R_5 es tetrahidropiraniilo, con un formiato de al-



5

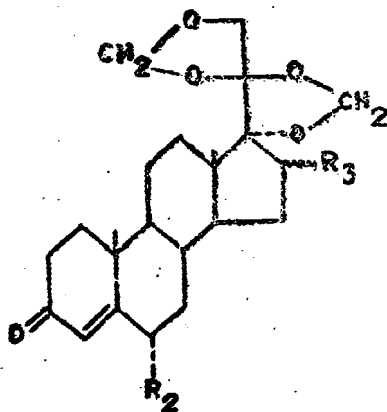
quilo e hidruro sódico, en atmósfera inerte, para formar el correspondiente 2-hidroximetilenderivado, y el tratamiento de este derivado con poco más de un equivalente de un compuesto que pertenece al grupo integrado por hidracina y una hidracina monosustituída, en atmósfera inerte, para obtener compuestos de las estructuras A y B,



10

y sus $\Delta^{4,6}$ -análogos, donde R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados ya expuestos, y R_1 pertenece al grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, un núcleo heterocíclico, y sus derivados por sustitución.

4.- Procedimiento para preparar compuestos esteroideos, que comprende la reacción de un compuesto, elegido del grupo de los de la siguiente fórmula de estructura,

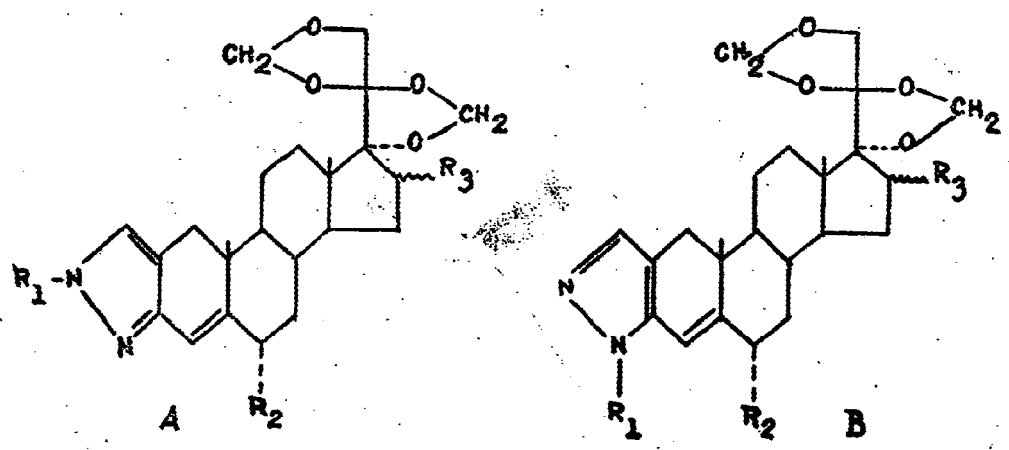




289441

5 y sus $\Delta^{4,6}$ -análogos, donde R_2 se elige del grupo constituido por hidrógeno, α -metilo y α -fluoro; R_3 , del grupo formado por hidrógeno, α -metilo, β -metilo, α -fluoro y metileno, con un formiato de alquilo e hidruro sódico, en atmósfera inerte, para formar el correspondiente 2-hidroximetilencompuesto; y el tratamiento de éste con poco más de un equivalente de un compuesto que pertenece al grupo integrado por hidracina y una hidracina monosustituida, en atmósfera inerte, para formar compuestos de estructuras A y B.

10



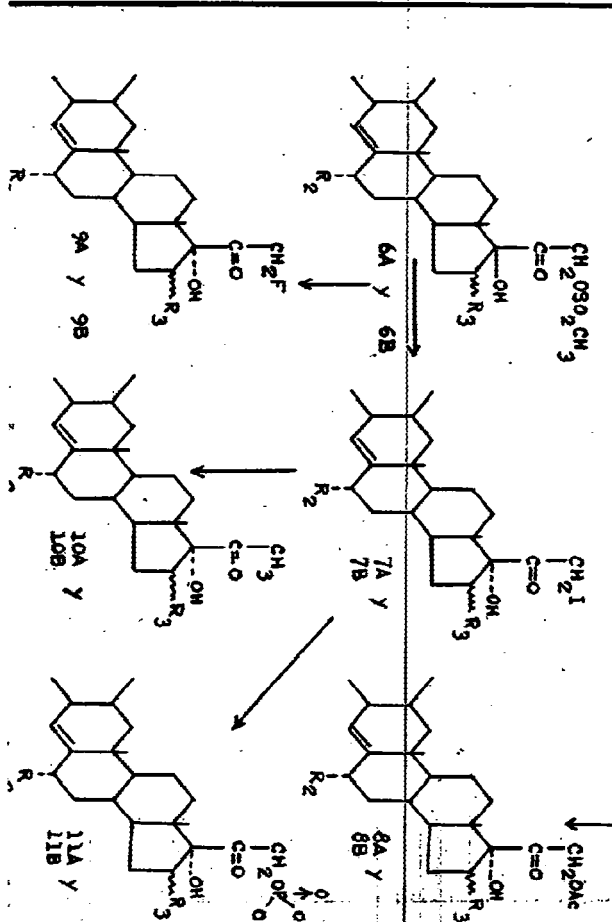
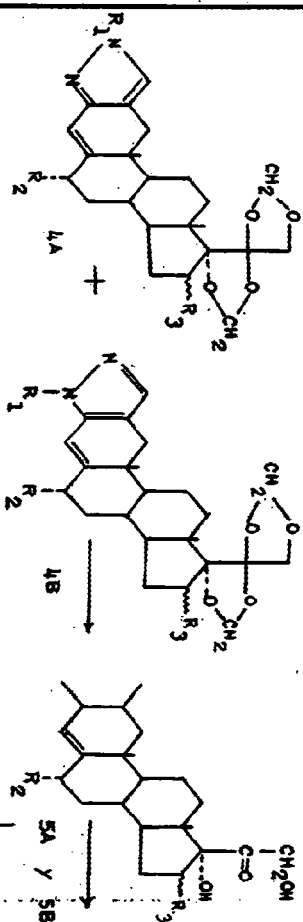
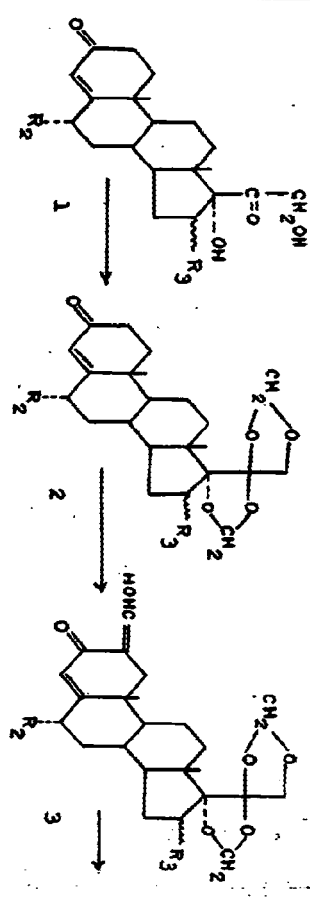
15 y sus $\Delta^{4,6}$ -análogos, donde R_2 y R_3 tienen los significados ya expuestos, y R_1 se elige del grupo integrado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, un núcleo heterocíclico, y sus derivados por sustitución.

5.- Procedimiento para preparar compuestos esteroides.

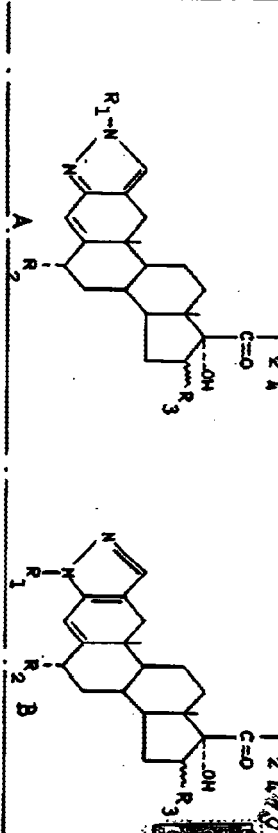
Esta memoria consta de sesenta y una páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 19 JUN 1963
 P. A.
 [Handwritten signature]

ESQUEMA DE REACCIONES -A-

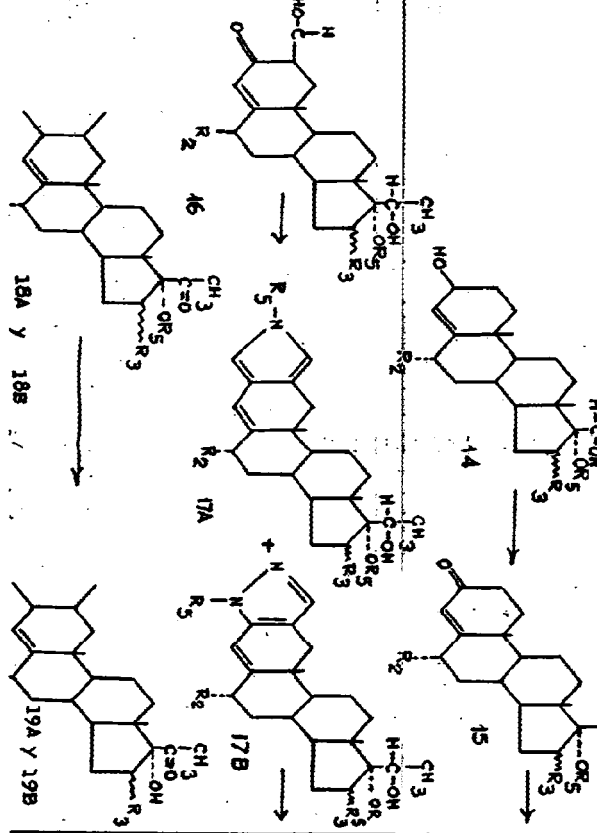
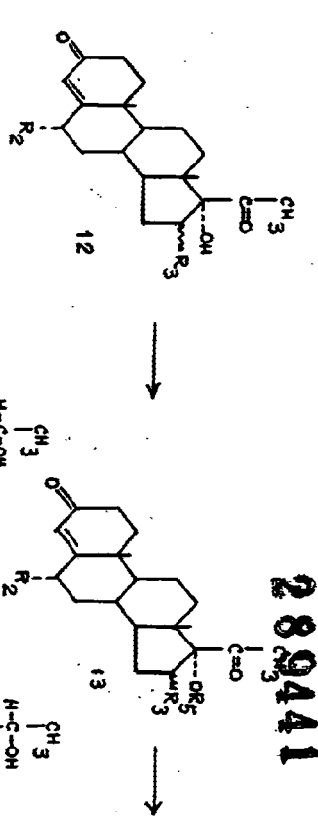


FORMULAS 1



ESQUEMA DE REACCIONES -B-

289441



NOVA UNICA