

mo/

EXPEDIENTE N°. 300.868

Caso: 8631

300868



1964

PATENTE DE INVENCION

a favor de

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

por:

" Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides "

:oOo:

Memoria Descriptiva

Este invento se refiere en general a la obtención de nuevos esteroides, y más concretamente, de nuevos lí-



1052

desoxi-16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-4-pregnen- y 4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazoles, y a los 16 α ,17 α -acetales y cetales de esos (3,2-c)-pirazoles.

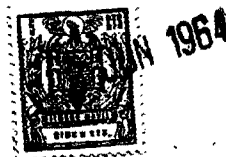
5 Estos nuevos compuestos son los 11-desoxi-16 α , 17 α -dihidroxi-20-oxo-4-pregnen- y 4,6-pregnadien-20-oxo-(3,2-c)-pirazoles, y sus 16 α ,17 α -acetales y cetales. Estos compuestos tienen las fórmulas de estructura A y B, representadas por las Fórmulas 1 de las adjuntas hojas de fórmulas, donde R₁ es hidrógeno, acilo, alquilo, aralquilo, 10 cicloalquilo, arilo, un núcleo heterocíclico, o derivados de los mismos por sustitución; R₂ es hidrógeno, metilo, flúor o cloro; y R₃ se refiere a hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo, aciloxi, fosfato monobásico y sales alcalimetálicas del mismo.

15 Los 16 α ,17 α -acetales y cetales de los anteriores compuestos tienen las fórmulas de estructura representadas en las Fórmulas 2, donde R₁, R₂, R₃ tienen los significados antedichos, y L, M se eligen del grupo formado por hidrógeno, alquilo o arilo, y, con el carbono 20 a que están ligados, componen un cicloalquilo.

En todas las fórmulas de estructura precedentes, puede haber un doble enlace en la posición Δ^6 . Los (3,2-c)-pirazol-esteroides aquí definidos poseen una gran actividad antiflogística, y son especialmente eficaces como agentes tópicos y para el tratamiento de artritis y afecciones similares, porque pueden administrarse 25 por su acción cortisonoide a dosis bajas, lo cual reduce al mínimo sus efectos secundarios molestos.

Al preparar estos nuevos compuestos químicos, una 30 16 α ,17 α -dihidroxi-4-pregnen (o 4,6-pregnadien)-3,20-

300868



diona con cadena lateral protegida se trata con un formiato de alquilo e hidruro sódico en atmósfera inerte para formar el correspondiente 2-hidroximetilenderivado. Este se designa en el esquema de reacciones B de las hojas de fórmulas, como compuesto 10, y en el esquema de reacciones C como compuesto 22. En una forma preferida de realización del invento, el esteroide se disuelve en un disolvente como benceno o piridina, y la solución resultante se enfría a temperatura ambiente y se trata con formiato de etilo. El aire del sistema se reemplaza por nitrógeno, se añade hidruro sódico o aloóxido, y la mezcla se agita varias horas a temperatura ambiente.

El 2-hidroximetilencompuesto y/o sus formiatos derivados reaccionan con hidracina en atmósfera inerte, y dan el correspondiente (3,2-c)-pirazol.

Al tratar el 2-hidroximetilencompuesto con un levialcanol en presencia de un reactivo ácido, como ácido p-toluensulfónico, se forma el correspondiente 2-alcooximetilencompuesto. Cuando el hidroximetilencompuesto que contiene cantidades variables del alcooximetilenderivado se hace reaccionar con una hidracina monosustituída, se obtiene el (3,2-c)-pirazolderivado sustituido en N.

Los compuestos precitados se exponen en el esquema B como compuestos 12A y 12B, y en el esquema C como compuestos 23A y 23B. La mezcla de productos se puede separar por cromatografía. Los (3,2-c)-pirazoles N-sustituidos de estructura A se designan por (3,2-c)-pirazoles 1'-sustituidos, y los compuestos N-sustituidos de estructura B se designan por (3,2-c)-pirazoles 2'-sustituidos.



Al tratar un 2-hidroxi metileno compuesto directamente con una arilhidracina monosustituida, sin formación intermedia del 2-alcoxi metileno derivado, se forma generalmente uno de los isómeros en cantidad preponderante, mientras que la reacción del 2-alcoxi metileno compuesto con una arilhidracina monosustituida da cantidades importantes de ambos isómeros. Estas reacciones, con alquilhidracinas monosustituidas, pueden dar mezclas comenzando tanto con el 2-hidroxi metileno esteroide como con el 2-alcoxi metileno esteroide. También puede resultar una mezcla de isómeros de la reacción de una hidracina monosustituida con un 2-hidroxi metileno compuesto que contenga tal vez cantidades variables del 2-alcoxi metileno compuesto en virtud de los métodos empleados; por ejemplo, a causa de recristalización en presencia de un indicio de alcohol, una solución del 2-hidroxi metileno compuesto del cual no se ha recuperado el ácido por completo.

Cualesquiera grupos formiatos presentes en el (3,20)-pirazol resultante se puede eliminar sometiendo a reflujo el esteroide durante unas dos horas con una mezcla de hidróxido potásico en etanol.

Entre las hidracinas monosustituidas que pueden emplearse en el procedimiento, se cuentan: alquilhidracinas, como metilhidracina, etilhidracina, propilhidracinas, butilhidracinas, β -hidroxi etilhidracina; cicloalquilhidracinas; hidracinas monosustituidas que pueden provenir de un núcleo de anillo aromático o heterocíclico, incluidas fenilhidracina y las fenilhidracinas sustituidas, como o-, m- y p-halofenilhidracinas, o-, m- y p-tolilhidracinas, o-, m- y p-alcoxi fenilhidracinas, o-, m-



y p-nitrofenilhidracinas, 1-hidracin-naftaleno; 2-hidracin-piridina, 3-hidracin-piridina, 4-hidracin-piridina, 2-hidracin-tiofeno, 3-hidracin-tiofeno, óxido de 4-hidracin-piridina y 2-hidracin-pirimidina; aralquilhidracinas, como bencilhidracina y feniletlenhidracina.

Así se producen los correspondientes (3,2-c)-pirazoles N-sustituídos, entre ellos N-alquilderivados, como N-metil, N-etil, N-butil, N-propil, N-(β -hidroxietil), N-cicloalquil, N-sustituídos, que pueden derivarse de cualquier núcleo aromático o heterocíclico, incluso N-fenil y N-sustituto-fenilderivados, como o-, m- y p-halofenil-; o-, m- y p-tolil-; o-, m- y p-alcóxifenil-; o-, m- y p-nitrofenil-; N-(1"-naftil)-, N-(2"-piridil)-, N-(4"-piridilóxido)-, N-(2"-pirimidil)-, N-(2-tiofeno)-, N-(3"-tiofeno)-; N-aralquil-, como N-bencil- y N-feniletil-

(3,2-c)-pirazoles.

Los N-alquil-(3,2-c)-pirazoles se pueden preparar asimismo por alquilación directa de los (3,2-c)-pirazoles no sustituidos en N.

La cadena lateral se puede proteger formando el 16 α ,17 α acetal o cetal, juntamente con un grupo tetrahidropiranyl en el carbono 21, como se indica en el compuesto 10 del esquema B. La cadena lateral del esteroide se puede proteger también con un grupo etilendioxi en el carbono 20 y un grupo acilo en el carbono 21, como se indica en el compuesto 21 del esquema C.

La 21-tetrahidropiranyloxi-16 α ,17 α -(acetal o cetal)-4-pregnen (o 4,6-pregnadien)-3,20-diona se prepara a partir de una 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona conocida, como se indica en los esquemas A y B, compuestos

6

300868



1968

1 a 10, según detalles que se exponen en los ejemplos 1ª a 3ª.

5 El 21-acilato de 20-etilendioxilo se prepara a partir de una 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona conocida, como se indica en el esquema C, según detalles contenidos en el ejemplo 4ª.

10 El 16 α ,17 α -dihidroxi-esteroide se convierte en el 16 α ,17 α -acetal o cetal tratándolo con un carbonilo de fórmula general $O=C \begin{matrix} L \\ M \end{matrix}$, donde tanto L como M se eligen entre hidrógeno, alquilo y arilo, y, en unión del carbono al que están ligados, componen un cicloalquilo. Por ejemplo, una suspensión de 16 α ,17 α ,21-triol libre en una cetona o un aldehído se trata con un indicio de ácido perolórico, y se agita a temperatura ambiente hasta disolución completa. Las cetonas y aldehídos particularmente adecuados para este fin comprenden acetaldehído, metiletilcetona, ciclohexanona y acetofenona. En una forma preferida de realización del invento se emplea acetona. El grupo 16 α ,17 α -acetónico se puede retirar calentando brevemente con ácido fórmico al 60%.

15 Los productos que pueden obtenerse por el procedimiento del invento comprenden, entre otros, los siguientes: 16 α ,17 α -21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-o)-pirazol, 6 α -cloro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-o)-pirazol, 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-o)-pirazol, 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen-(3,2-o)-pirazol, 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-o)-pirazol, 6-cloro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-o)-pirazol, 6-fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4,6-



1964

300868

pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-6-metil-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol. Este invento comprende también los 16 α ,17 α -acetales y cetales de los anteriores compuestos, así como los 1'- y 2'-alquil- los 1'- y 2'-cicloalquil-, los 1'- y 2'-aralquil- y los 1'- y 2'-arilderivados de todos ellos.

Los 21-acilderivados de los 21-hidroxi-16 α ,17 α -dihidroxi-(acetal o cetal)-20-oxo-4-pregnen (o 4,6-pregnadien)-(3,2-c)-pirazoles N-sustituídos se preparan tratando éstos con una cantidad equimolecular de acilante, por ejemplo, un ácido levihidrocarboncarboxílico, como anhídrido benzoico, cloruro de t-butil-acetilo, anhídrido levialcanoico o haluro de levialcanoilo, como anhídrido acético o anhídrido propiónico; o un anhídrido polibásico, como el β,β -dimetilglutárico, el succínico y similares, en presencia de una base orgánica, como piridina.

Los 21-acilderivados de los compuestos (3,2-c)-pirazoles no sustituidos en N se preparan por reacción de los últimos con 2 equivalentes del acilante, para formar el 21-acilato de N-acilo, y calentamiento de éste con ácido acético acuoso, con lo que se retira selectivamente el grupo N-acilo (véase el esquema D, compuestos 26 y 27).

Los N-acilderivados de los 21-hidroxicompuestos se preparan según el invento tratando los derivados de éter 21-tetrahidropiranílico no sustituidos en N con un acilante, por ejemplo, un ácido levihidrocarboncarboxílico, como anhídrido benzoico, cloruro de t-butilacetilo; un anhídrido levialcanoico o un haluro de levialcanoilo,

300868



MAY 1954

como anhídrido acético o propiónico; o un anhídrido polibásico, como el β, β -dimetilglutérico, el succínico u otro similar, en presencia de una base orgánica, como piridina.

5

Los 21-acilderivados de los (3,2-c)-pirazoles no sustituidos en N se preparan según el invento haciendo reaccionar estos últimos con 2 equivalentes del acilante, para obtener el 21-acilato de N-acilo, y calentando éste con ácido acético acuoso, con lo que se retira selectivamente el grupo N-acilo (véase el esquema D, compuestos 26 y 27).

10

Según el invento los N-acilderivados de los 21-hidroxicompuestos se preparan tratando los derivados de éter 21-tetrahidropiránflico no sustituidos en N con un acilante, por ejemplo, un anhídrido benzoico, cloruro de t-butilacetilo, anhídrido levialcanoico o haluro de levialcanoilo, como anhídrido acético o propiónico, o un anhídrido polibásico, como el β, β -dimetilglutérico, el succínico u otro similar, en presencia de una base orgánica, como piridina. El grupo éter 21-tetrahidropiránflico se retira luego tratando una solución metanólica del esteroide con ácido p-toluensulfónico (véase el esquema D, compuestos 28 y 29.)

15

20

25

Para convertir el grupo 21-hidroxi de un compuesto pirazólico N-sustituido según el invento (compuestos 13, 25 y 29 del esquema E) en los correspondientes 21-desoxiderivados (compuesto 44), el 21-hidroxicompuesto se hace reaccionar primero con cloruro de metansulfonilo en una base no acuosa, para formar el 21-mesilato (compuesto 30). Éste se calienta con un yeduro alcalino, para formar

30



1984

el 21-yodoesteroide (compuesto 32), que se hace reaccionar después con un bisulfito de metal alcalino para obtener el 21-desoxiderivado (compuesto 33).

El grupo 21-hidroxilo de un compuesto pirazólico no sustituido en N según el invento (compuestos 13 y 25 del esquema E) se convierte en el correspondiente 21-desoxiderivado transformando primero el esteroide no sustituido en N en el N-carbamóil derivado, por tratamiento con una solución metanólica de cianato potásico a la que se ha añadido HCl. El N-carbamóil derivado se transforma luego en los diversos derivados que se indican en el esquema E. Finalmente, el grupo N-carbamóilo se retira por tratamiento con ácido nitroso.

Los 21-desoxicompuestos según el invento comprenden: 16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, 6 α -cloro-16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, 6 α -fluoro-16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, 16 α ,17 α -dihidroxi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, 16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 6 α -cloro-16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 6 α -fluoro-16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 16 α ,17 α -dihidroxi-6 α -metil-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol. Este invento comprende también la obtención de los 16 α ,17 α -acetales y cetales de los compuestos precedentes, así como los 1'- y 2'-acil-, 1'- y 2'-alquil-, 1'- y 2'-cicloalquil-, 1'- y 2'-aralquilderivados, y los 1'- y 2'-arilderivados de todos ellos.

Los 21-fluoroderivados de todos los compuestos precitados se obtienen calentando el correspondiente 21-mesilato con un fluoruro de metal alcalino, con preferen-



cia en un disolvente como dimetilformamida.

Los 21-cloroderivados de todos los compuestos
anteditos se obtienen calentando el 21-mesilato con
cloruro de litio en un disolvente como dimetilformami-
da.

5

Los 21-monofosfatos se preparan mediante reac-
ción del correspondiente 21-yodocompuesto con una mez-
cla de fosfato argéntico y ácido fosfórico. Las sales
monoalcalinas y dialcalinas se pueden obtener neutrali-
zando el monofosfato con un hidróxido alcalimetalico.
El tratamiento con nuevas cantidades de metóxido alcalino
convertirá un N-acilo (R_1 =acilo) en la sal amino (R_1 =H)
dialcalina libre, de la que puede obtenerse el monofos-
fato por contacto con una resina de intercambio iónico
(véase el compuesto 34 del esquema E).

10

15

Los (3,2-c)-pirazolcompuestos definidos en las
anteriores fórmulas de estructura producen sales como
clorhidrato, sulfato, clorato, perclorato, picrato y
tricloroacetato por tratamiento con el respectivo áci-
do.

20

Otra forma de aplicación del invento comprende
nuevas composiciones farmacéuticas que contienen los
nuevos (3,2-c)-pirazoles de que son ejemplos las fórmulas
de estructura precedentes.

25

Para facilitar la comprensión, se aclara que en
el Esquema de Reacciones A; L y M se eligen entre hidró-
geno, alquilo y arilo, y, con el carbono al que están li-
gados, forman un cicloalquilo.

En el Esquema de Reacciones B; R_1 es un miembro
del grupo formado por hidrógeno, alquilo, aralquilo, ci-

30



1964

4
5
cicloalquilo, arilo, un núcleo heterocíclico, y sus derivados sustituidos; R_2 es un miembro del grupo formado por hidrógeno, metilo, cloro y flúor; L y M se eligen cada uno entre hidrógeno, alquilo y arilo, y, en unión del carbono al que están ligados, componen un cicloalquilo; P representa el anillo de pirazol, cuya estructura en los compuestos A es la misma del 12A, y en los compuestos B, la misma del 12B.

10
15
20
En el Esquema de Reacciones C; R_1 es un miembro del grupo formado por hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo, un núcleo heterocíclico, y sus derivados sustituidos; R_2 es un miembro del grupo integrado por hidrógeno, metilo, cloro y flúor, y los compuestos 24-26 comprenden los $\Delta^{4,6}$ -análogos de los representados. En los compuestos 25 y 26, L y R se eligen entre hidrógeno, alquilo y arilo, y en unión del carbono al que están ligados, componen un cicloalquilo. En todas las estructuras que siguen a los compuestos 23A y 23B, P designa el anillo de pirazol, que en los compuestos A es la misma del 23A, y en los compuestos B, la misma del 23B.

25
En el Esquema de Reacciones D; R_2 es un miembro del grupo formado por hidrógeno, metilo, cloro y flúor; L y M se eligen entre hidrógeno, alquilo y arilo, y en unión del carbono al que están ligados, componen un cicloalquilo.

30
Aunque las citadas transformaciones se indican con compuestos en los que el anillo de pirazol tiene la estructura B, es posible hacerlas con compuestos en los que ese anillo tiene la estructura A, como el 12A en el



300868

esquema A y el 23A en el esquema B.

Los compuestos comprenden también los $\Delta_{4,6}$ análogos de las fórmulas de estructura expuestas.

5 En el Esquema de Reacciones E; R_1 es un miembro del grupo formado por hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo, un núcleo heterocíclico, y sus derivados sustituidos; R_2 es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, metilo, cloro y flúor; L y N se eligen entre hidrógeno, alquilo y arilo, y en unión del carbono al que están ligados, componen un cicloalquilo. En todas las fórmulas de estructura, P denota el anillo de pirazol, cuya estructura en los compuestos A es la misma del 12A, y en los compuestos B, la misma del 12B.

10 Los compuestos comprenden asimismo los $\Delta_{4,6}$ análogos de los representados.

Los siguientes ejemplos ilustran la aplicación del procedimiento del presente invento, pero debe entenderse que son sólo informativos, sin idea alguna de limitación.

20 EJEMPLO 12.

Un medio de fermentación que contiene en un litro 40 g. de almidón, 25 g. de líquido de macerar maíz, 5 g. de carbonato cálcico, 0,2 vol.% de aceite de tocino, y 5 g. de fosfato dipotásico, se incula con un cultivo de 24 horas de S. roseochromogenes, cepa Waksman 3689, mantenido en un medio de vegetación que en un litro contiene 30 g. de sacarosa, 20 g. de líquido de macerar maíz, 5 g. de carbonato cálcico y 2 g. de sulfato amónico. Todas las incubaciones se hacen a 26,5°C. en



300868

5 un agitador. Después de 24 horas de aireación, se añade a los recipientes de fermentación una solución de 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona en dimetilformamida, de modo que la concentración final de ésta no exceda de 2% en volumen, y la de esteroide sea de 250 mg. por litro. Se continúa la fermentación hasta conversión de la mayor parte del material, a juzgar por análisis en tiras de papel. El caldo se filtra, se extracta con acetato de etilo, y se concentra.

10 La 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona se recupera por cromatografía de partición.

15 La 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona (100 mg.) se calienta tres minutos con 10 ml. de acetona a la que se ha añadido una gota de ácido clorhídrico concentrado, y se deja reposar luego 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte seguidamente en una solución diluida de bicarbonato sódico, y se extracta con acetato de etilo. Los extractos se lavan, se desecan sobre sulfato de magnesio, se concentran hasta sequedad, y dan la 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona.

25 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de otro aldehído u otra cetona, se obtiene el correspondiente 16 α ,17 α -acetal o cetal.

30 A una solución de 100 mg. de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona en 0,7 ml. de piridina, se añade 0,6 ml. de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añade una mezcla de hielo y agua. Después de



300868

unos veinte 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 fase acuosa sea 1-3),
 5 con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (has-
 ta que el pH de la capa acuosa sea 8), y con agua (hasta
 neutralidad de la capa acuosa). La solución en acetato
 de etilo se deseca con sulfato sódico anhidro. El di-
 10 solvente se destila luego hacia 40°C., en vacío. El
 producto se cristaliza en un disolvente, o se cromato-
 grafía sobre alúmina, y por cristalización del eluato
 apropiado, se aísla el 21-acetato de 21-hidroxi-16 α ,
 17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona.

De conformidad con los procedimientos anterior-
 15 res, pero comenzando con el 6 α -metilderivado o sus $\Delta^{4,6}$ -
 análogos de la 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, se
 obtienen las correspondientes 21-acetoxi-16 α ,17 α -iso-
 propilidendioxi-6 α -metil-4-pregnen-3,20-diona, 21-hidro-
 xi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona
 20 o 21-hidroxi-6-metil-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-
 pregnadien-3,20-diona.

EJEMPLO 2^a.

Una mezcla de 2 g. de 21-acetato de 21-hidroxi-
 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona, 15 ml.
 25 de dioxano seco, 0,2 ml. de etanol absoluto, y 2 ml. de
 ortoformiato de etilo, se trata con 1,4 ml. de ácido sul-
 fúrico al 5% en dioxano. La mezcla se agita media hora
 a temperatura ambiente, y se trata luego con 1-2 ml. de
 piridina. Se añaden lentamente 25 ml. de agua, y el aceti-



1964

300868

te resultante se raspa y ceba para iniciar la cristalización. El producto se filtra, se lava con una mezcla de dioxano al 40% y agua, se seca, y da el éster 3-eno-

5 letílico de 21-acetato de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona.

Se disuelven 250 mg. del producto anterior en 5 ml. de piridina seca. Esta mezcla se enfría a -20°C ., y se hacen pasar despacio a través de ella burbujas de fluoruro de perclorilo durante tres minutos. Luego se vierte

10 en hielo y 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 deseca. El residuo, después de retirar el disolvente, se deja reposar durante la noche, a temperatura ambiente,

15 con unos 5 cc. de solución saturada de cloruro de hidrógeno en cloroformo. Este se retira, y deja 21-acetato de 6-fluoro-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona.

Se disuelven 385 mg. del éster 3-anoletílico crudo de 21 acetato de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona en 10 ml. de acetona que contienen 0,17 g. de acetato sódico disueltos en 1,7 ml. de agua, y se enfría la mezcla a 0°C . Se añade N-clorosuccinimida (170 mg.), e inmediatamente después, 0,17 ml. de ácido acético

20 glacial. La mezcla reaccionante se agita hora y media en el baño de hielo, se vierte luego en agua de hielo, y se extrae en acetato de etilo. El residuo, después de retirar el disolvente seco, se deja reposar durante la noche, a temperatura ambiente, con unos 5 cc. de solución saturada de cloruro de hidrógeno en cloroformo. Este se reti-

25

30

- 16 -
300808



ra, y deja el 21-acetato de 6 α -cloro-21-hidroxi-16 α ,
17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona.

5 Se someten a reflujo bajo nitrógeno, durante la
noche, 100 mg. de 21-acetato de 6 α -fluoro-21-hidroxi-
16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona, 5 cc.
de dioxano, 50 mg. de dicianodiolorobenzoquinona y 10 mg.
de ácido p-toluensulfónico. El producto se extrae con
acetato de etilo, se lava con hidróxido sódico y luego
con agua, y se concentra hasta sequedad, para obtener el
10 21-acetato de 6-fluoro-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropili-
dendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona.

15 Una porción de 500 mg. de 21-acetato de 6-fluoro-
21-hidroxi-16 α ,17 α -propilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-
diona se disuelve en 2,4 ml. de metanol puro, y se hace
reaaccionar con 0,9 ml. de una solución 1,33n de metóxido
sódico en metanol durante diez minutos, en atmósfera de
nitrógeno, a temperatura ambiente. El alcóxido se neu-
traliza con ácido acético, y la mezcla se concentra lue-
go hasta sequedad y se baña con n-hexano. El residuo se
20 lava con agua, se filtra, se seca hasta peso constante,
y da 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregna-
dien-3,20-diona.

25 De conformidad con estos dos últimos procedimien-
tos, pero comenzando con los 6-cloroelementos, en vez de
los 6-fluorocompuestos, se obtienen los correspondientes
6-cloroderivados.

EJEMPLO 32.

30 Se describen particularmente los procedimientos
que siguen, relativos al esquema de reacciones B, comen-
zando con 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-preg-



300868

nen-3,20-diona; pero son aplicables en general a todos los materiales de partida definidos en los compuestos 3, 7 y 9, esquema A.

5 Se suspende 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona (500 mg.) en 25 ml. de 2,3-dihidropirano. Se añaden unas gotas de ácido clorhídrico concentrado, y se prolonga la agitación magnética seis horas; luego, la solución se concentra en vacío. El residuo se tritura con éter de petróleo, y se recrystaliza en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, o de éter y éter de petróleo, para obtener la 10 21-tetrahidropirani-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona.

15 La 21-tetrahidropirani-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona (350 mg.) se disuelve en 25 ml. de benceno seco caliente, y la solución que resulta se enfría a temperatura ambiente y se trata con 1,0 ml. de formiato de etilo recién destilado. El aire del sistema se reemplaza por nitrógeno, y se añaden 560 mg. de hidru- 20 ro sódico (dispersión al 58% en aceite mineral. Se evacua de nuevo el sistema, se carga de nitrógeno, y la mezcla se agita magnéticamente a temperatura ordinaria durante la noche. Luego se vierte en un exceso de solución saturada acuosa de fosfato monosódico, y el producto se ex- 25 tracta cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos se lavan tres veces con agua, y se secan sobre sulfato sódico. Eliminando el disolvente, queda el producto crudo, que se disuelve en éter y se purifica como sal sódica por extracción en una solución de carbonato sódico al 10%. Los extractos alcalinos acuoso se acidi-

30



300868

fican 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, se evaporan hasta sequedad, y dan 21-tetrahidropirani-2-hidroximetileno-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona y/o sus formiatos.

La 21-tetrahidropirani-2-hidroximetileno-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona y/o sus formiatos (565 mg.) se disuelven en 9,0 ml. de etanol absoluto, y se tratan con una solución de hidrato de hidracina (60 mg., 1,2 equiv.) disuelta en 1,0 ml. de etanol absoluto. La mezcla se calienta a reflujo unas tres horas en atmósfera de nitrógeno, y se evapora luego hasta sequedad, a presión reducida. El residuo se lava tres veces con agua fría, y el sólido amorfo resultante se seca una hora a 80°C. en vacío intenso. Se redisuelve en 30 ml. de metanol y 5 ml. de metóxido sódico en metanol, y se deja diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación del disolvente seco deja 21-tetrahidropirani-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,20-c)-pirazol.

A una solución de 0,5 mmoles de 21-tetrahidropirani-2-hidroximetileno-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona y/o sus formiatos en unos 3 ml. de etanol absoluto, se añade 0,6 mmol. de acetato sódico, y luego 0,6 mmol. de sulfato de metilhidracina. La mezcla se calienta 40 minutos a reflujo bajo nitrógeno, y se filtra luego en caliente. El filtrado se concentra hasta



300868

sequedad, se redisuelve en 50 ml. de metanol y 10 ml. de metóxido sódico 1,33n en metanol, y se deja diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación del disolvente seco deja sobre todo el 1'-metil-21-tetrahidropirani-
5 loxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

Una mezcla de 565 mg. de 21-tetrahidropirani-
10 xi-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona y/o sus formiatos, y 130 mg. (1,2 equiv.) de fenilhidracina, se mantienen unas tres horas a reflujo bajo nitrógeno en 8 ml. de etanol absoluto. La mezcla reaccionante se concentra hasta sequedad. Se añade
15 agua, se filtra el producto, y da un sólido amorfo, que se lava sucesivamente con agua, con ácido diluido, con agua y con éter de petróleo. Se redisuelve en 50 ml. de metanol y 10 ml. de metóxido sódico 1,33n en metanol, y se deja diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Eliminando el disolvente seco, queda 2'-fenil-21-tetrahidropirani-
20 loxi-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

Una mezcla de 1'-fenil- y 2'-fenil-21-tetra-
25 dropirani-16 α ,17 α -propilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol se prepara como sigue: Se trata durante una hora con diazometano etéreo en exceso 1 g. de 21-tetrahidropirani-2-hidroximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona y/o sus formiatos en
30 50 ml. de dioxano seco. La mezcla reaccionante se con-

300868



centra casi hasta sequedad en vacío, se añade acetato de etilo, y la capa orgánica se lava dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico, y luego con agua. El extracto etilacético se deseca y se concentra en vacío. La 21-tetrahidropirani-
5 loxi-2-metoximetilen-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona se obtiene por cromatografía sobre sílice gelatinosa.

Una mezcla de 580 mg. del mencionado 2-metoximetilenesteroide, 10 ml. de etanol y 130 g. (1,2 equiv.) de fenilhidracina se calienta bajo nitrógeno hasta disolución, y luego se deja reposar bajo nitrógeno durante la noche, a temperatura ambiente. La mezcla en reacción se diluye luego con acetato de etilo, se lava dos veces con ácido sulfúrico 2n, dos veces con hidróxido sódico
10 2,5n, y dos veces con agua. El extracto etilacético se deseca, se concentra y se cromatografía sobre gel de sílice o Florisil, y da el 1'-fenil- y el 2'-fenil-21-tetra-
15 hidropirani-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

Una muestra de 565 mg. de 21-tetrahidropirani-
20 xi-2-hidroximetilen-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona y/o sus formiatos se suspende en 10 ml. de etanol y se trata con 100 mg. (1,2 equiv.) de acetato sódico; después se añaden 195 mg. (1,2 equiv.) de clor-
25 hidrato de p-fluorofenilhidracina. El aire del sistema se reemplaza por nitrógeno, y la mezcla se lleva rápidamente a temperatura de reflujo; se mantiene una hora en ella, y se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en éter; la capa etérea se trata tres veces con ácido
30 clorhídrico 2,5n, tres veces con hidróxido sódico 2,5n, y

300808



7021

5 finalmente con agua. La capa etérea se deseca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra hasta sequedad en vacío. Después se redisuelve en 50 ml. de metanol y 10 ml. de metóxido sódico 1,33n de metanol, y se deja diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neu-
10 traliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La eliminación del disolvente desecado deja 2'-(p-fluorofenil)-21-tetra-
hidropirani-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-
pregnen-(3,2-c)-pirazol.

15 Una mezcla de 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-21-tetrahidropirani-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol se prepara como sigue: Se trata durante una hora con diazometano etéreo en exceso 1 g. de 21-tetrahidropirani-2-hi-
droximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-
3,20-diona y/o sus formiatos en 50 ml. de dioxano seco. La mezcla reaccionante se concentra casi hasta sequedad en vacío, se añade acetato de etilo, y la capa orgánica se lava dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico, y luego con agua. El extracto etilacético se deseca y se concentra en vacío. Por cromatografía sobre alúmina neutra se obtiene la 21-tetrahidropirani-2-metoximetilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4-pregnen-3,20-diona.
25

30 Una mezcla de 500 mg. de los 2-metoximetilen-derivados, 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. La mezcla en reacción



300868

se diluye luego con acetato de etilo, y 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, se cromatografían sobre alúmina neutra, y dan 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-21-tetrahidropirani-
 5 loxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

De conformidad con los procedimientos anteriores, pero empleando cada una de las hidracinas monosustituidas mencionadas en la página 6, se obtienen los correspondientes derivados 1'- y 2'-sustituídos de los precedentes 21-tetrahidropirani-
 10 loxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazoles.

El 21-tetrahidropirani-
 15 loxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol (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. El disolvente se
 20 elimina en vacío, y el residuo se trata con 3 ml. de acetato de etilo. El material insoluble se separa por filtración, y la capa orgánica se lava dos veces con 2 ml. de bicarbonato sódico al 10% y dos veces con 2 ml. de agua. El producto se deseca sobre sulfato de magnesio, se
 25 filtra, y el disolvente se elimina en un baño de vapor. El residuo se deslíe con un poco de cloruro de metileno, y la suspensión se filtra y se deseca en vacío, para obtener 23,0 mg. de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)pirazol.

30 Se añade 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-



300868

20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol (1,5 g.) a 150 ml. de ácido fórmico al 60% en reflujo. A los veinte minutos, se enfría la solución y se vierte en hielo y agua. Pasadas 18 horas, se recoge el 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-
5 20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol por filtración, y se deseca.

A una solución de 100 mg. de 21-hidroxi-2'-fenil-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol en 2 ml. de piridina, se añade 0,5 ml. de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche, y se añade luego otra de hielo y agua. Después de unos 30 minutos de reposo, el producto se extracta 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 1-3), con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (hasta que el pH de dicha capa sea 8), y con agua (hasta neutralidad de la capa acuosa). La solución etilacética se deseca con sulfato sódico anhidro.
10
15
20
25 Luego se destila el disolvente a unos 40°C. en vacío. El producto se cristaliza en un disolvente, o bien se cromatografía sobre alúmina, y se aísla el 21-acetato de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol por cristalización del eluato adecuado.

A una solución de 100 mg. de 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol en 0,7 ml. de piridina, se añade 0,6 ml. de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, y se añade luego otra de hielo y agua. Des-
30

300868



1904

pués de unos 30 minutos de reposo, el producto se ex-
 tracta 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 acu-
 5 sa sea 1-3), con bicarbonato sódico acuoso saturado
 (hasta que el pH de dicha capa sea 8), y con agua (has-
 ta neutralidad de la capa acuosa). La solución etila-
 cética se deseca con sulfato sódico anhidro. Después
 se destila el disolvente a unos 40°C., en vacío. El
 10 producto se cristaliza en un disolvente, o se cromatografía
 sobre alúmina, y se aísla el 16 α , 21-diacetoxi-17 α -hi-
 droxi-20-oxo-2'-fenil-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol por cris-
 talización del eluato apropiado.

De conformidad con todos los procedimientos an-
 15 teriores, pero comenzando con la 21-hidroxi-16 α , 17 α -
 isopropilidendioxi-6 α -metil-4-pregnen-3,20-diona, se
 obtienen como productos los 2'-fenil- y 2'-(p-fluorofe-
 nil)-derivados de 21-hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendio-
 xi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, 21-aceta-
 20 to de 21-hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-6 α -metil-
 20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, 16 α , 17 α , 21-trihidro-
 xi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, y 16 α ,
 21-diacetoxi-6 α -metil-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

De acuerdo con todos los procedimientos ante-
 25 riores, pero comenzando con la 21-hidroxi-16 α , 17 α -iso-
 propilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona, se obtienen
 como productos los 2'-fenil- y 2'-(p-fluorofenil)-deri-
 vados de 21-hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-
 4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 21-hidroxi-16 α , 17 α -
 30 isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol,



300868

21-acetato de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, y 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol.

5 De acuerdo con todos los procedimientos anteriores, pero comenzando con la 6-fluoro-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-4,6-pregnadien-3,20-diona, se obtienen como productos los 2'-fenil- y 2'-(p-fluorofenil)-derivados de 6-fluoro-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 6-fluoro-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 21-acetato de 6-fluoro-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, y 6-fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol.

15 De conformidad con todos los anteriores procedimientos, pero comenzando con la 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-4,6-pregnadien-3,20-diona, se obtienen como productos los 2'-fenil- y 2'-(p-fluorofenil)-derivados de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, 21-acetato de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-6-metil-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol, y 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-6-metil-20-oxo-4,6-pregnadien-(3,2-c)-pirazol.

EJEMPLO 42.

Los siguientes procedimientos se refieren al esquema de reacciones C, comenzando con la 17 α ,21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, pero son aplicables en general a to

300868



1964

dos los materiales de partida definidos en ese esquema.

Una mezcla de 500 mg. de $17\alpha, 21$ -dihidroxi- 4β -pregnen- $3, 20$ -diona, 4 ml. de etilenglicol, 25 ml. de benceno y 25 mg. de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado se somete cuatro horas a reflujo en un hidroseparador de Dean-Stark. La mezcla en reacción se enfría luego, y se añade un poco de piridina y acetato de etilo. Después de extracción con bicarbonato sódico diluido, se desecan las capas orgánicas y se evaporan en vacío. Todo el material crudo se disuelve en 2 ml. de piridina y 2 ml. de anhídrido acético, y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se concentra luego hasta sequedad en un evaporador giratorio, con la bomba de aceite; el residuo se disuelve en acetato de etilo, y se lava con bicarbonato sódico diluido. La capa etilacética se deseca, y el acetato de etilo se elimina en vacío. La cromatografía sobre alúmina básica da 21 -acetato de $3, 20$ -bis(etilendioxi)- $17\alpha, 21$ -dihidroxi- 5β -pregneno.

Se añade cloruro de tionilo (0,45 ml.) a gotas a una solución magnéticamente agitada de 850 mg. de 21 -acetato de $3, 20$ -bis(etilendioxi)- $17\alpha, 21$ -dihidroxi- 5β -pregneno en 5 ml. de piridina a -5°C . Al cabo de 18 horas a esta temperatura, la mezcla en reacción se vierte en una solución agitada y helada de bicarbonato sódico. El producto se extrae en cloroformo, y la capa cloroformica se deseca y retira. Por cromatografía sobre alúmina básica se obtiene el 21 -acetato de $3, 20$ -bis(etilendioxi)- 21 -hidroxi- $5, 16$ -pregnadieno.

Una solución de 266 mg. de tetraóxido de osmio

300868



en 5 ml. de benceno se añade a gotas a otra agitada de 465 mg. de 21-acetato de 3,20-bis(etilendioxi)-21-hidroxi-5,16-pregnadieno en 10 ml. de benceno y 0,3 ml. de piridina. Al cabo de una hora, se añaden 12 ml. de metanol, y luego una solución de 1,3 g. de sulfito sódico y 1,3 g. de bicarbonato potásico en 18 ml. de agua. Esta mezcla se agita vigorosamente tres horas, y después se filtra. El sólido pardo rojizo recogido se agota con acetato de etilo caliente. Las capas orgánicas reunidas se lavan con agua y se concentran hasta sequedad. La cristalización en metanol da 21-acetato de 3,20-bis(etilendioxi)-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-5-pregneno.

Una solución de 150 mg. de 21-acetato de 3,20-bis(etilendioxi)-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-5-pregneno en 3 ml. de ácido acético glacial se calienta en baño de vapor durante 20 minutos. Luego se vierte en hielo y agua, y se extrae en cloroformo. La capa orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso hasta eliminar todo el ácido. La evaporación de la capa clorofórmica desecada deja un residuo que, por cromatografía sobre alúmina básica, da una fracción que se cristaliza en metanol y es 21-acetato de 20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-3-ona.

Una porción de 500 mg. del producto anterior se disuelve en 2,4 ml. de metanol puro, y se hace reaccionar diez minutos con 0,9 ml. de una solución 1,33n de metóxido sódico en metanol a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se concentra luego hasta sequedad y se lava con n-hexano. El residuo se lava con agua, se fil-



300808

tra, se seca hasta peso constante, y da 20-etilendioxi-16 α , 17 α , 21-trihidroxi-4-pregnen-3-ona.

Una suspensión de 610 mg. de 20-etilendioxi-16 α , 17 α , 21-trihidroxi-4-pregnen-3-ona en 50 ml. de benceno seco se agita 19 horas en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, con 1 ml. de formiato de etilo y 450 mg. de una suspensión de hidróxido sódico al 54% en aceite mineral. Luego se añade 1 ml. más de formiato de etilo y 350 mg. de hidruro sódico. Pasadas dos horas, se enfría la mezcla en un baño de hielo, y se acidifica con solución acuosa de fosfato monosódico en exceso. Se separan las capas, y la acuosa se extracta con éter, con acetato de etilo y con cloruro de metileno. Las capas orgánicas reunidas se extractan con bicarbonato sódico, para eliminar impurezas. El producto se extrae luego en una solución acuosa de hidróxido sódico al 2%. Acidificando los extractos alcalinos con ácido clorhídrico diluido, se obtiene un producto que se recoge en cloruro de metileno. La solución se filtra, se evapora hasta sequedad, y da 20-etilendioxi-16 α , 17 α , 21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona y/o sus formiatos.

Una porción de 25 mg. de 20-etilendioxi-16 α , 17 α , 21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona y/o sus formiatos se disuelve en 0,6 ml. de etanol. Se añade 0,032 ml. de una sustancia preparada disolviendo 0,48 ml. de hidrato de hidracina en 0,96 ml. de etanol, y la mezcla se tiene 45 minutos a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Se eliminan las materias volátiles en vacío, y el residuo se extracta con cloruro de metileno calien-



300868

te. La solución obtenida se filtra, para separar los
cuerpos insolubles, y se concentra hasta sequedad; se
redisuelve en 3 ml. de metanol y 0,5 ml. de metóxido
sódico en metanol, y se deja diez minutos bajo nitróge-
5 no. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la
mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua.
La eliminación del disolvente desecado deja 20-etilen-
dioxo-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

Una mezcla de 1'-metil- y 2'-metil-20-etilen-
10 dioxo-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol
se prepara como sigue: Se deja reposar dos horas a tem-
peratura ambiente una mezcla de 1 g. de 20-etilendioxo-
16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona
y/o sus formiatos, 200 ml. de metanol y 200 mg. de ácido
15 p-toluensulfónico. La mezcla reaccionante se diluye lue-
go con agua, y se extracta con acetato de etilo. El ex-
tracto etilacético se lava dos veces con solución acuosa
2n de hidróxido sódico, y después con agua; a continua-
ción se deseca, se concentra en vacío, y da 20-etilen-
20 dioxo-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-metoximetilen-4-pregnen-3-
ona.

Una mezcla de 500 mg. de este 2-metoximetilenderi-
vado; 100 ml. de etanol y 1 ml. de metilhidracina se ca-
lienta bajo nitrógeno hasta disolución, y luego se deja
25 reposar en atmósfera de nitrógeno durante la noche, a
temperatura ambiente. A continuación se diluye con ace-
tato de etilo, y se lava dos veces con ácido sulfúrico
2n, dos veces con hidróxido sódico 2,5n y dos veces con
agua. El extracto etilacético se deseca, se concentra,
30 se cromatografía sobre gel de sílice o Florosil, y da

300868



1'-metil- y 2'-metil-20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-o)-pirazol.

5 Una mezcla de 90 mg. de 20-etilendioxi-16 α ,17 α ,
21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona y sus for-
miatos, y 0,028 mg. de fenilhidracina, se somete a reflu-
jo unos 50 minutos, bajo nitrógeno, en 1,2 ml. de etanol
absoluto. Seguidamente se concentra hasta sequedad. Se
añade agua, y el producto se filtra y da un sólido amor-
fo; éste se redisuelve en 8 ml. de metanol y 2 ml. de me-
10 tóxido sódico normal en metanol, y se deja diez minutos
bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acé-
tico, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se la-
va con agua. Retirando el disolvente desecado, deja 2'-
fenil-20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-
15 (3,2-o)-pirazol.

Una mezcla de 1'-fenil- y 2'-fenil-20-etilendio-
xi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-o)-pirazol se
prepara como sigue: Se deja reposar dos horas, a tempe-
ratura ambiente, una mezcla de 1 g. de 20-etilendioxi-
20 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona
y sus formiatos, 200 ml. de metanol y 200 mg. de ácido
p-toluensulfónico. Luego se diluye con agua, y se ex-
tracta con acetato de etilo. El extracto etilacético se
lava dos veces con solución acuosa 2n de hidróxido sódico,
25 co, y después con agua; se deseca, y se concentra en va-
cío. La 20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-metoxi-
metilen-4-pregnen-3-ona se obtiene por cromatografía so-
bre alúmina lavada con ácido y elución con mezclas de
éter y cloroformo.

30 Una mezcla de 500 mg. del precedente 2-metoxime-

30086



tilen-esteroide, 100 ml. de etanol y 1 ml. de fenilhidracina se calienta bajo nitrógeno hasta disolución, y se deja reposar igualmente bajo nitrógeno durante la noche, a temperatura ambiente. Luego se diluye con acetato de etilo, se lava dos veces con ácido sulfúrico 2n, dos veces con hidróxido 2,5n, y dos veces con agua. El extracto etilacético se deseca, se concentra, se cromatografía sobre Florisil (silicato magnésico activo obtenido según patente EUA.2393625) o sílice gelatinosa, y da 1'-fenil- y 2'-fenil-20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2 α)-pirazol.

Una muestra de 111,5 mg. de 20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnan-3-ona y/o sus formiatos se suspende en 2,5 ml. de etanol y se trata con 24,5 mg. de acetato sódico, y se añaden luego 48,5 mg. de clorhidrato de p-fluorofenilhidracina. El aire del sistema se reemplaza con nitrógeno, y la mezcla se lleva rápidamente a temperatura de reflujo. Después de una hora de reflujo, se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en éter; la capa etérea se trata tres veces con ácido clorhídrico 2,5n, tres veces con hidróxido sódico 2,5n, y finalmente con agua. La capa etérea se deseca sobre sulfato magnésico, se filtra, y se concentra hasta sequedad en vacío. Luego se redisuelve en 12 ml. de metanol y 2,0 ml. de solución 1,33n de metóxido sódico en metanol, y se deja diez minutos bajo nitrógeno. El alcóxido se neutraliza con ácido acético, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La destilación del disolvente desecado deja 2'-(p-fluorofenil)-20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-



300868

(3,2-c)-pirazol.

Una mezcla de 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol se prepara como sigue: Se deja dos horas a temperatura ambiente una mezcla de 1 g. de 20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3-ona y/o sus formiatos, 200 ml. de metanol y 200 mg. de ácido p-toluensulfónico. Luego se diluye con agua 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 20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-metoximetilen-4-pregnen-3-ona se obtiene por cromatografía sobre alúmina lavada con ácido y elución con mezclas de éter y cloroformo.

Una mezcla de 500 mg. del 2-metoximetilen-derivado, 100 ml. de etanol y 1 ml. de p-fluorofenilhidracina se calienta bajo nitrógeno hasta disolución, y se deja reposar luego bajo nitrógeno durante la noche, a temperatura ambiente. Después se diluye con acetato de etilo, y 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, por cromatografía sobre alúmina lavada con ácido, dan 1'-(p-fluorofenil)- y 2'-(p-fluorofenil)-20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero empleando las otras hidracinas sustituidas enumeradas al principio en vez de fenilhidracina, se obtienen los correspondientes 1'- y 2'-derivados de 20-etilendioxi-16 α ,

300808



17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

Una mezcla de 2,9 g. de 20-etilen-dioxi-16 α ,
17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, 100 ml.
de metanol y 6 ml. de una solución preparada diluyendo
5 8 ml. de ácido sulfúrico con 100 ml. de agua, se somete
una hora a reflujo y se concentra luego en vacío. El
producto se extracta con acetato de etilo, y el extrac-
to se lava con bicarbonato sódico acuoso, con solución
salina, y con agua. La mezcla se deseca sobre sulfato
10 de magnesio, se concentra a sequedad, y da 16 α ,17 α ,
21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

El 16 α ,17 α ,21-trihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-
c)-pirazol (100 mg.) se calienta tres minutos con 10 ml.
de acetona a la que se ha añadido una gota de ácido clor-
15 hídrico concentrado, y se deja reposar luego 24 horas a
temperatura ambiente. A continuación se vierte en una
solución diluida de bicarbonato sódico, y se extracta con
acetato de etilo. Los extractos se lavan, se desecan
sobre sulfato magnésico, se concentran hasta sequedad,
20 y dan el 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-
4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

De conformidad con el procedimiento anterior,
pero con una cantidad equivalente de otro aldehído o
cetona, se obtiene el respectivo 16 α ,17 α -acetal o
25 cetal.

Se suspende 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol (500 mg.) en 25
ml. de 2,3-dihidropirano. Se añaden unas gotas de áci-
do clorhídrico concentrado, y se continúa la agitación
30 magnética seis horas; la solución se concentra después



3 0868

en vacío. El residuo se tritura con éter de petróleo y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, o de éter y éter de petróleo, para obtener el 21-tetrahidropirani-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

EJEMPLO 5^o.

Los 21-acilderivados del 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-pregnen-(3,2-c)-pirazol se preparan de acuerdo con el método esbozado en el esquema D, empleando los procedimientos siguientes, descritos en particular con referencia al 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, pero aplicables en general a todos los pirazoles no sustituidos en N definidos por los compuestos 13A y 13B del esquema B y los compuestos 25A y 25B del esquema C.

A una solución de 100 mg. de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol en 2 ml. de piridina se añaden 2 ml. de anhídrido acético. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, y se añade luego otra de hielo y agua. Después de unos 30 minutos más de reposo, se extrae el producto con acetato de etilo. El extracto etilacético se lava sucesivamente con agua, ácido sulfúrico normal frío como hielo, bicarbonato sódico acuoso saturado, y agua (hasta que la capa acuosa quede neutra). La solución etilacética se deseca con sulfato sódico anhidro; luego se destila el disolvente en vacío a unos 40°C., y se obtiene el 21-acetato de N-acetil-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-

300868 3



pirazol, que se aísla añadiendo agua y filtrando.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero con una cantidad equivalente de otro acilante en lugar de anhídrido acético, se obtienen los correspondientes acil derivados.

5

Una solución de 5,73 g. de 21-acetato de N-acetil-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol en 60 ml. de ácido acético al 80% (v/v) se somete hora y media a reflujo; luego 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. Este residuo se disuelve en 150 ml. de acetona que contienen 2 ml. de ácido perclórico al 70%. Al cabo de 30 minutos, se agrega bicarbonato sódico acuoso, y se elimina la acetona en vacío. El producto se extrae en cloroformo, que se lava con agua, se deseca y se destila, para obtener, por cromatografía sobre alumina neutra, 21-acetato de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

10

15

20

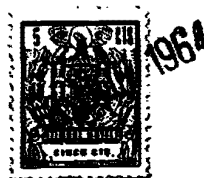
EJEMPLO 6^a.

Los N-acilderivados de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazoles se preparan según el método esbozado en el esquema D, empleando los siguientes procedimientos, descritos en particular con referencia al 21-tetrahidropirani-loxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, pero aplicables en general a todos los pirazoles no sustituidos en N definidos por los compuestos 12A y 12B del esquema A y los

25

300868

- 36 -



compuestos 26A y 26B del esquema C.

5 A una solución de 100 mg. de 21-tetrahidropirani-
niloxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-
(3,2-c)-pirazol en 2 ml. de piridina se añaden 2 ml. de
anhídrido acético. La mezcla se deja reposar durante la
noche a temperatura ambiente; luego se concentra hasta
sequedad en vacío, y da el N-acetil-21-tetrahidropirani-
loxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-
pirazol.

10 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero
empleando en vez de anhídrido acético una cantidad equi-
valente de otro acilante, se obtienen los respectivos N-
acilderivados.

15 Sin purificar más, esta sustancia se disuelve en
5 ml. de metanol que contienen 20 mg. de ácido p-toluen-
sulfónico. La mezcla se mantiene cuatro horas a tempe-
ratura ambiente. Se evapora el disolvente en vacío, se
añade acetato de etilo, y la capa orgánica se lava varias
veces con bicarbonato sódico diluido. El disolvente de-
20 secado se elimina, y, tras cromatografía sobre alúmina
neutra, queda N-acetil-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropili-
dendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

EJEMPLO 78.

25 Se describen en particular las siguientes técni-
cas, relativas al esquema de reacciones E, comenzando con
el 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-preg-
nen-(3,2-c)-pirazol; pero son aplicables en general a to-
dos los pirazoles no sustituidos en N definidos por los



300868

compuestos 13A y 13B del esquema B, los compuestos 25A y 25B del esquema C y los compuestos 29A y 29B del esquema D. Empleando los derivados N-sustituídos, se omiten la formación inicial del N-carbamóilderivado y la
5 eliminación final del grupo N-carbamóilo.

A una solución de 3,70 g. de 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol en 150 ml. de metanol, se añaden 30 ml. de agua que contienen 0,01 mol. de cloruro de hidrógeno. Luego se añade
10 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. Se elimina parte del metanol en vacío, en evaporador giratorio; se añade más agua, y se recoge el precipitado por filtración. Recristalizando
15 en metanol, se obtiene el N-carbamóil-pirazol con pureza suficiente para la fase que sigue.

A una solución de 85 mg. de N-carbamóil-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol en 0,5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añade
20 0,03 ml. de cloruro de metansulfonilo. Se deja reposar alrededor de una hora la mezcla resultante, hacia 0°C. Se añade agua, y el precipitado que se forma se recupera por extracción en acetato de etilo, que se lava con agua, se seca y se elimina, para obtener 21-mesilato de N-carbamóil-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.
25

A 180 mg. del producto anterior, disueltos en 10 ml. de acetona, se añaden 300 mg. de yoduro sódico. La mezcla resultante se calienta a reflujo alrededor de una
30 hora, y la solución en reacción se enfría a temperatura

300868



ambiente y se diluye con agua. Por extracción con acetato de etilo, desecación y destilación del disolvente, se obtiene N-carbamoil-21-yodo-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

5 Este producto (100 g.), 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 se enfría, se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo. Después de evaporar este último en vacío, el residuo se deja durante la noche bajo nitrógeno en 5 ml. de metanol y 1 ml. de metóxido sódico molar en metanol. Se elimina el disolvente en vacío, se añade acetato de etilo, y, después de lavar con agua, se deseca y retira el disolvente. Por cromatografía del residuo sobre alúmina neutra, se obtiene cierta cantidad de N-carbamoil-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

20 Se prepara fosfato monoargéntico por reacción de 32 g. de fosfato triargéntico con 10 ml. de ácido fosfórico al 100%, mezclando íntimamente en un matraz redondo de tres bocas y 1 lit. de capacidad. El fosfato monoargéntico se lava con dos porciones de éter etílico, que se retira por decantación, para eliminar parte del ácido fosfórico. Se agregan unos 200 ml. de acetonitrilo para cubrir el fosfato monoargéntico, y se calienta la mezcla a temperatura de reflujo. A continuación se añaden 20 g. de N-carbamoil-21-yodo-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, y la mezcla se calienta a reflujo 75 minutos en atmósfera de nitrógeno, agitando.

300808



MAY 1964

Luego se enfría aproximadamente una hora, a temperatura ambiente. Se añaden 200 g. de agua de hielo, y el acetónitrilo se elimina en vacío, a menos de 25°C. Se ajusta a 6,4 el pH de la suspensión acuosa resultante, por adición de 23 ml. de solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se forma un precipitado, que se separa por filtración y se lava con agua hasta que las lavaduras no muestren indicios de material absorbente de luz UV. Se reúnen el filtrado y las lavaduras, se desecan a temperatura muy baja para separar del agua un material sólido, y éste se tritura con 770 ml. de metanol en siete porciones. El material insoluble en metanol se separa por filtración. Luego se concentra el filtrado en vacío hasta 200 ml., y se pasa 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 éste no contenga ningún material absorbente de luz UV. El eluato y las lavaduras reunidos se concentran hasta un volumen de 15 ml., y se añaden 150 ml. de éter. El precipitado que se forma se recupera por filtración, se lava con éter, se seca durante unas 16 horas en un desecador, y da 21-fosfato monobásico de N-carbamoil-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

Una mezcla de 21-mesilato de N-carbamoil-21-hidroxil-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol (0,75 g.), cloruro de litio (202 mg.) y dimetilformamida (30 ml.) se calienta 50 minutos a reflujo, se concentra en vacío hasta poco volumen, y se trata con agua. El sólido así formado se separa por



300808

filtración, se recristaliza, y da el N-carbamoil-21-cloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

5 A una solución de 62 mg. de 21-mesilato de N-carbamoil-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol en 1 ml. de dimetilformamida anhidra recién destilada, se añade fluoruro potásico anhidro suficiente para obtener una solución saturada. La mezcla se calienta 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 N-carbamoil-21-fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

15 A una solución de 355 mg. de N-carbamoil-16 α ,17 α ,isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol en 35 ml. de ácido acético glacial se añaden lentamente, agitando, 104 mg. de nitrito sódico en 5 ml. de agua. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se mantiene ésta mientras se elimina el ácido acético en evaporador giratorio. Se añade acetato de etilo, y esta solución se extrae varias veces con bicarbonato sódico, y se deseca. La destilación del disolvente, seguida de cromatografía sobre alúmina, da 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol.

25 De conformidad con el procedimiento anterior, pero comenzando con N-carbamoil-21-fluoro- o N-carbamoil-21-cloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, se obtienen los correspondientes 21-fluoro- o 21-cloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-

30



(3,2-c)-pirazol.

300868

Se añade 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol (1,5 g.) a 150 ml. de ácido fórmico al 60% en reflujo. A los 20 minutos, se enfría la solución, y se vierte en hielo y agua. Al cabo de 18 horas, se recoge por filtración el 16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-4-pregnen-(3,2-c)-pirazol, y se deseca.

===== N O T A =====

Se reivindica como objeto de esta patente:

10 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, que comprende tratar un compuesto elegido del grupo que forman los acetales y cetales de una 16 α ,17 α -dihidroxi-2-hidroximetilen-21-tetrahidropirani-
15 loxi-4-pregnen-3,20-diona y sus $\Delta^{4,6}$ -análogos con poco más de un equivalente de un compuesto incluido en el grupo integrado por hidracina y una hidracina monosustituida, para formar un compuesto elegido del grupo consistente en los acetales y cetales de un 16 α ,17 α -dihidroxi-20-oxo-21-tetrahidropirani-
20 razol y sus $\Delta^{4,6}$ -análogos.

25 2ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, que comprende tratar un compuesto elegido del grupo integrado por los acetales y cetales de un 21-acilato de 20-etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-2-hidroximetilen-4-pregnen-3,20-diona y sus $\Delta^{4,6}$ -análogos con poco más de un equivalente de un compuesto incluido en el grupo formado por hidracina y una hidracina monosustituida, para formar un compuesto elegido del grupo que forman los acetales y cetales de un 20-



300868

etilendioxi-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregnen-(3,2-c)-
pirazol y sus $\Delta^{4,6}$ -análogos.

3ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos
compuestos esteroides.

5

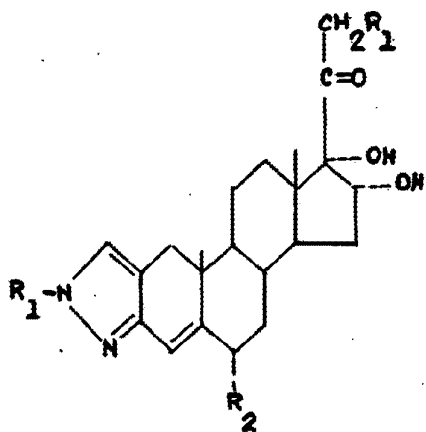
Esta memoria consta de cuarenta y dos páginas,
escritas por una sola cara.

BARCELONA, 3 de Junio de 1964.

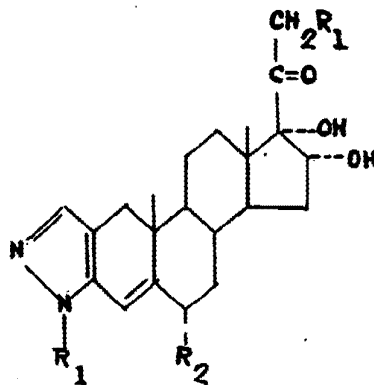
P. A.



FORMULAS 1

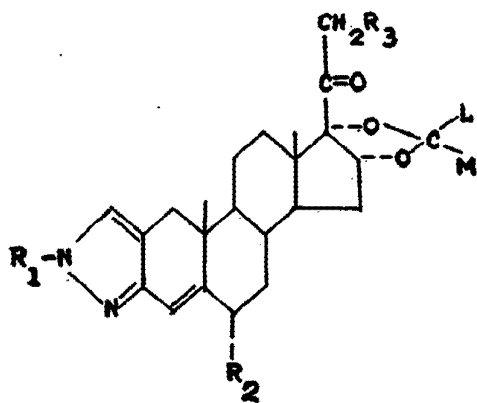


A

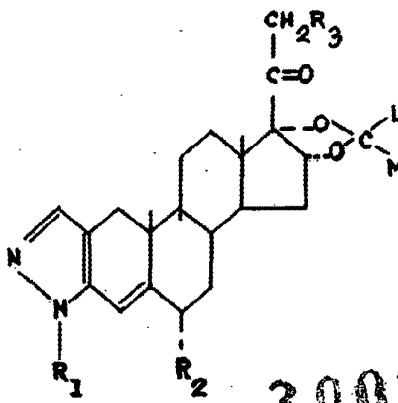


B

FORMULAS 2



A



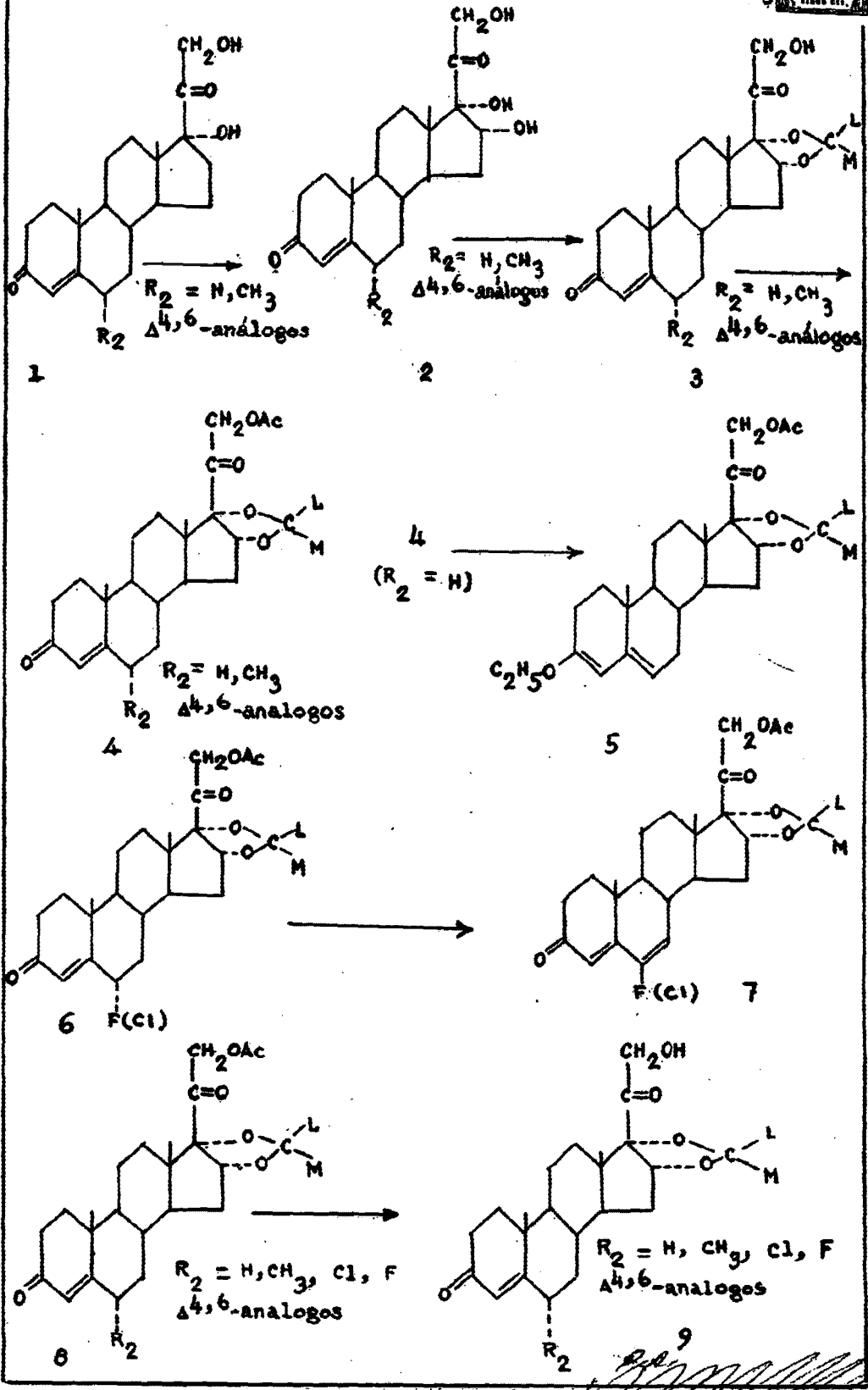
B

300868

P.A.
[Handwritten scribbles]



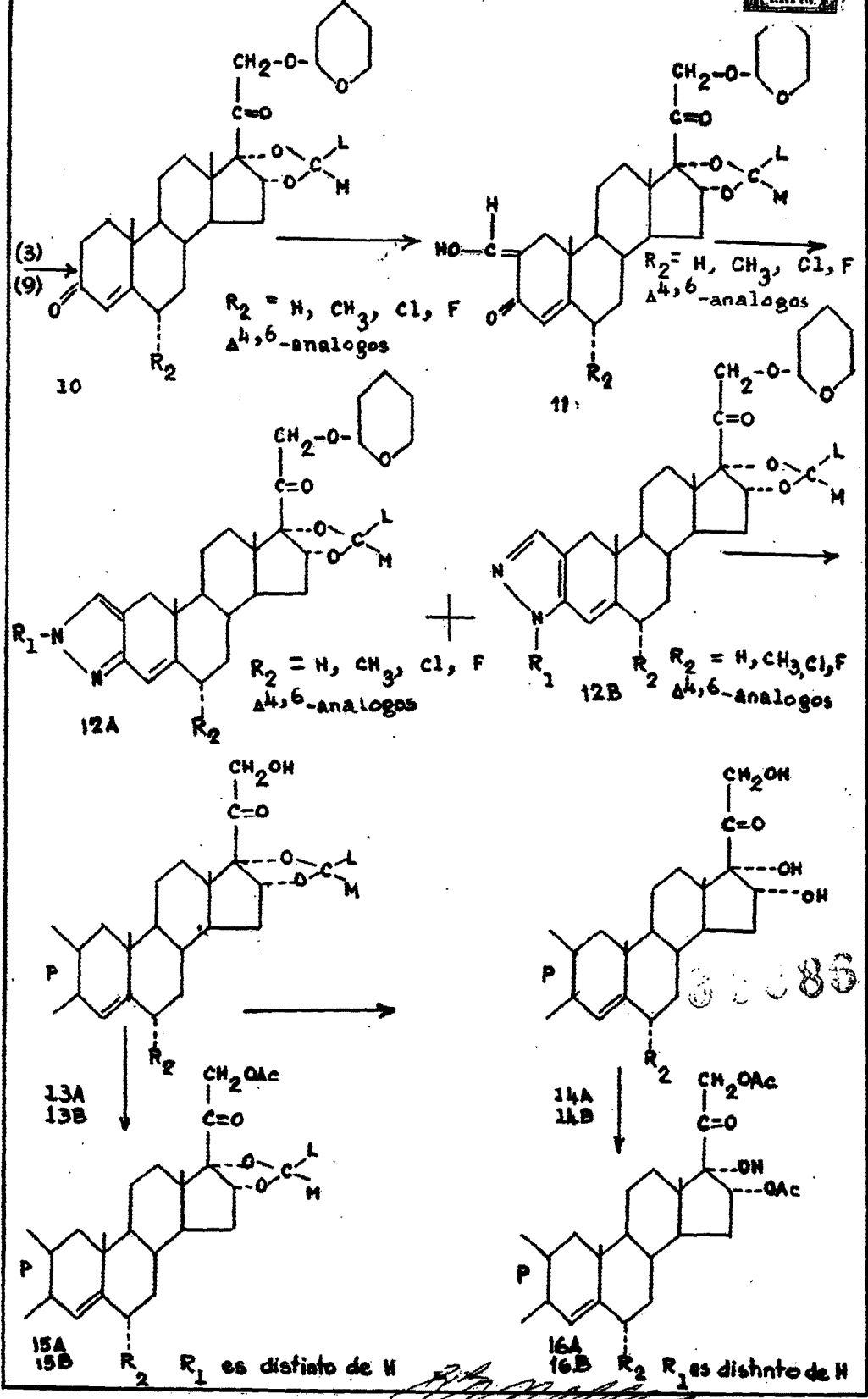
ESQUEMA DE REACCIONES A



[Handwritten scribbles]

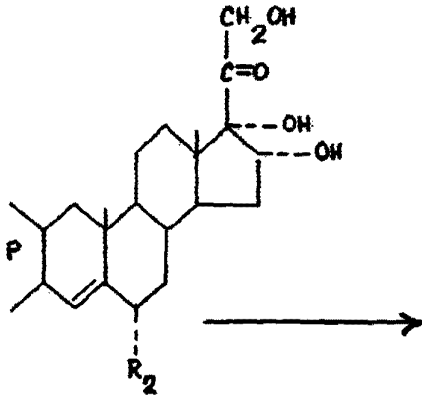


ESQUEMA DE REACCIONES B

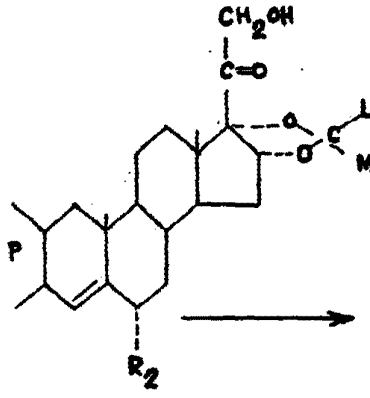




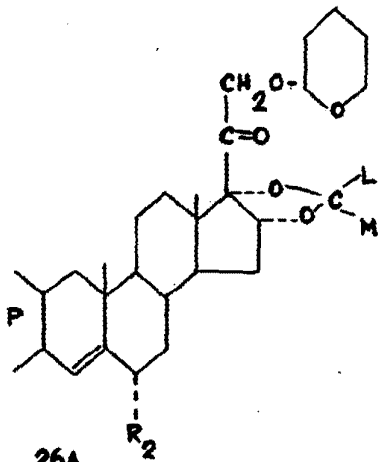
ESQUEMA DE REACCIONES C
(CONTINUACION)



24A
24B



25A
25B



26A
26B

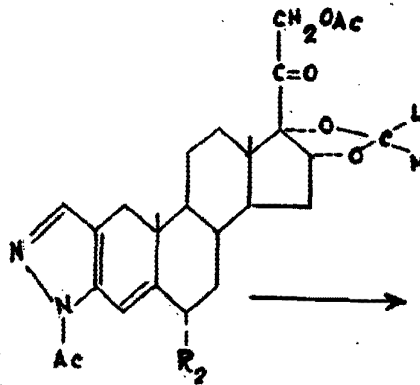
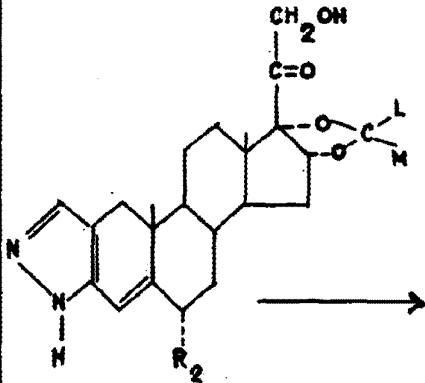
300868

P. H. G.



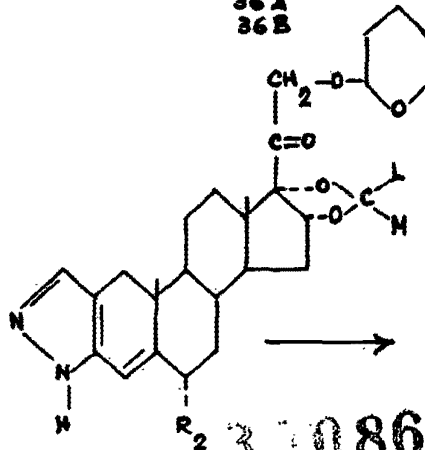
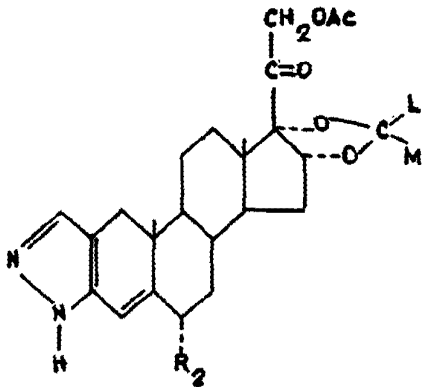
ESQUEMA DE REACCIONES D (ACILDERIVADOS)

21- acil y N- acilderivados. cuando R₁ es H



Esquema de reacciones B 13A, 13B (R₁ = H)
Esquema de reacciones C 25A, 25B (R₁ = H)

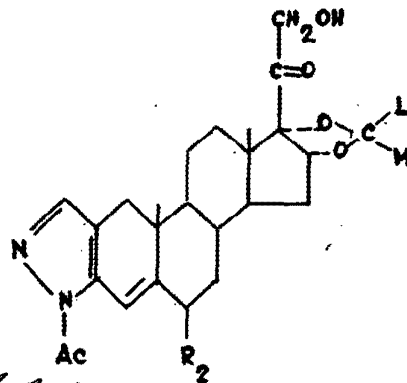
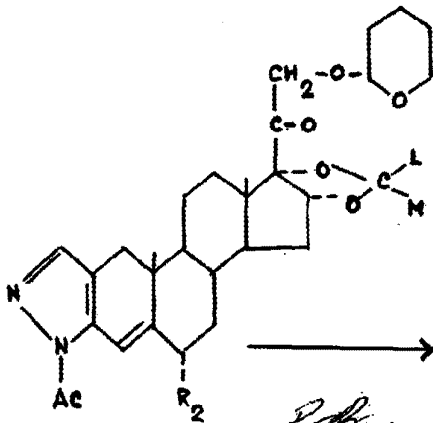
36A
36B



27A
27B

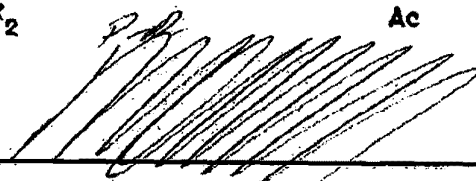
Esquema de reacciones B-12A, 12B (R=H)
Esquema de reacciones C-26A, 26B (R=H)

30868



28A
28B

29A
29B





ESQUEMA DE REACCIONES E

