



343901

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.....

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA.-.....

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS ESTEROIDES".....

Prioridad: Patentes estadounidenses: 634.411 del 11-4-67 y
parcial 634.412 " 11-4-67.

IG.

-1-

**POOR
QUALITY**



343901

1

Este invento se refiere a procedimientos químicos útiles en la preparación de nuevos esteroides y a los nuevos esteroides así producidos.

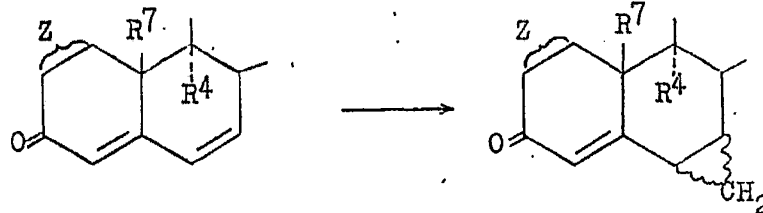
5

En particular, el presente invento se refiere a un procedimiento para la introducción de un grupo ciclopropilo fusionado (metileno) en la posición C-6,7 de un núcleo esteroide. Los materiales de partida para este proceso de preferencia contienen el sistema 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -dieno, añadiéndose así el grupo metileno fusionado al doble enlace C-6,7, formándose en proporciones variables los dos isómeros de configuración alfa y beta.

10

La transformación química así descrita aquí está representada por la siguiente ecuación, en la que solamente se incluyen las porciones pertinentes del núcleo esteroide:

15



20

donde R^4 es hidrógeno, cloro o flúor, R^7 es hidrógeno o metilo y Z es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono, siendo Z un enlace sencillo cuando R^7 es hidrógeno.

25

De acuerdo con este procedimiento, se trata un 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -dienesteroide con metiluro de dimetilsulfoxonio en un disolvente orgánico inerte.

30

De preferencia, la reacción se realiza a la temperatura ambiente o en sus proximidades, esto es, entre unos 15° y unos 30°C . Temperaturas más bajas, hasta 0°C o menos, son operantes pero pueden ser necesarios unos periodos de tiempo indebidamente largos y/o un equipo especial para

343901

7 AG



1 mantener la mezcla de reacción en estado líquido. Análoga-
mente, también pueden emplearse temperaturas más altas has-
ta 100°C o más, pero en general son innecesarias para mante-
ner la reacción. Un método conveniente de llevar a cabo la
5 reacción es mantenerla a la temperatura ambiente durante has-
ta 20 horas y después elevar la temperatura a unos 50°C, por
ejemplo, y mantener estas condiciones durante algunas horas
más.

10 La reacción también se realiza de preferencia en at-
mósfera de gas inerte, como la proporcionada por el nitróge-
no, el argon y similares, generalmente a la presión atmosfé-
rica normal.

15 Los disolventes orgánicos adecuados para este proceso
son preferiblemente sulfóxidos de dialquilo, tales como sul-
fóxido de dimetilo, sulfóxido de tetrametileno, sulfóxido de
diétilo y similares. Otros disolventes orgánicos inertes ade-
cuados son los éteres cíclicos, como el tetrahidrofurano y
el dioxano.

20 Generalmente se emplea un exceso en moles del metiluro
de dimetilsulfoxonio (iluro). Así, se utilizan cantidades de
iluro que varían entre unos 0,9 moles y unos 5,0 moles por
mol de esteroide de partida. Es preferible emplear un lige-
ro exceso de iluro, por ejemplo dos moles por mol de este-
roide.

25 El reactivo metiluro de dimetilsulfoxonio se genera
haciendo reaccionar cloruro o yoduro de trimetilsulfoxonio,
de preferencia en sulfóxido de dimetilo, con un hidruro de
metal alcalino, como hidruro sódico o potásico, en atmósfe-
ra de gas inerte (preferiblemente nitrógeno). En general, es
30 conveniente formar in situ el metiluro de dimetilsulfoxonio,



343901

1 es decir, en la mezcla de reacción principal (a la que se
añade el grupo metileno fusionado) inmediatamente antes de
la adición del esteroide de partida. Esto se consigue fácil-
mente calentando a reflujo cantidades aproximadamente equi-
5 moleculares del haluro de trimetilsulfoxonio y el hidruro
de metal alcalino, por ejemplo en sulfóxido de dimetilo, en
atmósfera de nitrógeno. Al añadir a continuación el esteroi-
de de partida, lo mejor es agitar la mezcla de reacción has-
ta que ésta es completa, en cuyo momento se recupera y puri-
10 fica el producto siguiendo métodos convencionales, como cro-
matografía.

También se encuentra incluido dentro de los límites
de este invento un procedimiento para la introducción de un
grupo monohalociclopropilo fusionado (monohalometileno) en la po-
15 sición C-6,7 del núcleo esteroide y a los nuevos 6,7-mono-
halometilenesteroides así producidos. Son de particular im-
portancia los respectivos compuestos de monoclorometileno
y monofluormetileno.

Este procedimiento implica el tratamiento de los ma-
20 teriales de partida 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -diénicos con un exceso en
moles de una sal de metal alcalino o alcalino-térreo de un
ácido dihaloacético de fórmula $W-CX_2COOH$, en la que W es
cloro, yodo o bromo y X es cloro o flúor. Los ácidos adecua-
dos son el ácido bromocloroacético, ácido dicloroacético,
25 ácido clorofluoracético y similares. De preferencia el ca-
tión salino es el de un metal alcalino, como sodio, pota-
sio y litio.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura superior
a la de descomposición de la sal particular empleada, en un
30 disolvente inerte no acuoso de polaridad suficiente para di-

343901



1 solver el reactivo haloácido. Los disolventes adecuados son
dimetoxietano, dimetildietilenglicol-éter, dimetiltriétilen
glicol-éter, dimetilformamida, dioxano, sulfóxido de dime-
tilo y similares. En general la reacción se lleva a cabo a
5 la presión atmosférica normal. Se emplean métodos convencio-
nales para aislar el producto una vez completada la reac-
ción, que puede ser seguida por observación continuada de
la pérdida de insaturación ceto-conjugada en el espectro de
absorción ultravioleta.

10 La adición de los grupos metileno y monohalometileno
de acuerdo con los procedimientos establecidos aquí, en la
posición C-6,7, se consigue con proporciones variables de
las diferentes orientaciones del grupo fusionado resultan-
te, que incluye ambas configuraciones isómeras alfa y be-
15 ta. La mezcla de isómeros que se produce en cada caso se so-
mete cómoda y fácilmente a las técnicas convencionales, co-
mo cromatografía, cristalización fraccionada y similares,
mediante las cuales se separan los isómeros alfa y beta en
virtud de sus diferentes propiedades físicas. Después cada
20 uno de los isómeros o la mezcla isomérica puede ser sometido
a nuevas transformaciones en otras partes de la molécula,
como se indicará más adelante.

25 En algunos casos predomina en la mezcla de reacción
un isómero particular de configuración. Así, por ejemplo,
la presencia de un grupo 11 β -hidroxilo orienta el grupo
metileno C-6,7 predominantemente a la configuración beta,
pero no altera la relación alfa/beta usual en la serie mo-
nohalometilénica. La adición beta en la serie monohalometi-
lénica es favorecida por la presencia de un sustituyente
30 9 α -halógeno.

343901



1 Debe entenderse que cada uno de los isómeros de cada serie está incluido dentro de los límites de este invento.

5 En general, ya se eligen los compuestos de partida para las transformaciones anteriores con una amplia variedad de sustituyentes convencionales, incluidos grupos en uno o los dos átomos de carbono insaturados. Los grupos hidroxilo esterificados en el curso de las reacciones se regeneran fácilmente por hidrólisis alcalina breve. Otra alternativa es proteger los grupos hidroxilo, por ejemplo mediante oxidación a grupos ceto o formación de un éster de acetato, un éter tetrahidropiránilico o, cuando sea apropiado, un cetal, tal como los derivados isopropilidendioxi o bismetilendioxi. Estos grupos pueden ser escindidos más tarde por la acción del ácido fluorhídrico.

15 Los productos 6,7-metilénicos y 6,7-monohalometilénicos del presente invento pueden ser tratados más tarde, si se desea, por métodos conocidos para dar nuevos compuestos esteroideos originales de gran valor en terapéutica.

20 Como se ha descrito previamente, la introducción del grupo 6,7-metileno o 6,7-monohalometileno se realiza con compuestos que ya contienen un sistema $\Delta^{4,6}$ -dieno o $\Delta^{1,4,6}$ -trieno. La insaturación $\Delta^{4,6}$ -diénica se introduce tratando un Δ^4 -eno con cloranilo en presencia de acetato de etilo y ácido acético y la insaturación $\Delta^{1,4,6}$ -trieno por tratamiento del $\Delta^{4,6}$ -dieno con cloranilo, en presencia de alcohol inferior, como el alcohol n-amílico. Otra posibilidad es introducir el sistema $\Delta^{1,4}$ -dieno en una etapa posterior.

25 Los derivados no sustituidos en posición 21 se preparan tratando el compuesto 21-hidroxilado con cloruro de metanosulfonilo y después el éster resultante se convierte en

30

343901



1 el correspondiente 21-yodo-derivado intermedio por la acción
del yoduro sódico. Por tratamiento de este 21-yodo-derivado
con metabisulfito sódico se obtiene el compuesto no susti-
tuído en posición 21, mientras que por tratamiento con ace-
5 tato potásico (u otros alcancoatos) se obtiene el 21-acetoxi
derivado (o 21-alcancoatos).

Los C-17,21-ortoésteres, denominados aquí 17 α ,21-(1-
alcoxialqu-1,1-ilidéndioxi) derivados, se obtienen por ac-
ción de un ortoéster de alquilo inferior (ortoalcancoato de
10 alquilo) sobre un 17 α ,21-dihidroxi-derivado. Así, emplean-
do ortocaproato de metilo, se forma el correspondiente 17 α ,
21-(1-metoxihex-1,1-ilidéndioxi) derivado. Análogamente,
empleando otros ortoalcancoatos de alquilo, como ortoaceta-
to de metilo, ortopropionato de metilo, ortovalerato de me-
15 tilo y similares, se forman los correspondientes 17 α ,21-(1-
alcoxialqu-1,1-ilidéndioxi) derivados.

Estos 17 α ,21-ortoésteres, por tratamiento con ácido
clorhídrico a la temperatura ambiente o calentando suave-
mente con ácido oxálico, se descomponen dando un 17 α -acila-
20 to. Por ejemplo, un 17 α ,21-(1-metoxipent-1,1-ilidéndioxi)
derivado, obtenido utilizando ortovalerato de metilo, por
tratamiento con ácido clorhídrico da el correspondiente
17 α -pentanoiloxi-21-hidroxi-derivado.

Los 16 α ,17 α -cetales y acetales se preparan por tra-
25 tamiento de un compuesto 16 α ,17 α -dihidroxilado con una ce-
tona o un aldehído, en presencia de un catalizador ácido.

Los sustituyentes C-9 y C-11 pueden estar presentes
en el material de partida o pueden introducirse más tarde
por procedimientos convencionales. Así, un compuesto 11 β -
30 hidroxilado se deshidrata para dar el $\Delta^{9(11)}$ -ono. Este se



343901

743

1 convierte en el 9 β ,11 β -óxido-derivado a través del producto
intermedio de bromhidrina. Por tratamiento del óxido con
fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno se obtienen
5 después los 9 α -fluor-11 β -hidroxi-derivados o 9 α -cloro-11 β -hidroxi-derivados. Otra posibilidad es tratar el $\Delta^{9(11)}$ -eno con cloro para dar el 9 α ,11 β -dicloro-derivado.

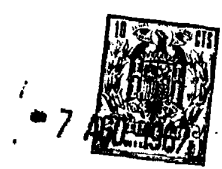
Los compuestos correspondientes aciloxidados se preparan a partir de los hidroxi-derivados precursores, utilizando procedimientos de esterificación del hidroxilo terciario para obtener los 17 α -aciloxiésteres de los mismos y procedimientos convencionales de esterificación secundaria para obtener los C-16 y C-21-aciloxiésteres de los mismos.

15 Estos aciloxiésteres derivan preferiblemente, como se ha descrito antes, de la reacción del hidroxi-derivado precursor con un ácido carboxílico hidrocarbonado, incluidos los ácidos carboxílicos sustituidos y no sustituidos. Además, pueden estar saturados o no saturados y pueden poseer una estructura de la cadena variable. Los ésteres típicos así obtenidos son el acetato, valerato, benzoato, β -cloropropionato y similares.

20 Los pirazoles de Anillo A se preparan tratando los compuestos 3-ceto- Δ^4 -énicos que ya contienen los grupos 6,7-metilén o 6,7-monohalometileno con formiato de etilo e hidruro sódico para formar los correspondientes productos intermedios 2-hidroximetilénicos. Por tratamiento de
25 estos compuestos con una hidrazina de fórmula NH₂NHR⁸, siendo R⁸ hidrógeno, fenilo, clorofenilo, fluorfenilo, metoxifenilo o metilfenilo, en atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno gaseoso) y a temperaturas elevadas, como la temperatura de reflujo del etanol, se obtienen los 4-pregnen-

30

343901



1 [3,2-c] pirazoles derivados de los mismos.

En la ejecución de este último proceso, es preferible proteger la cadena lateral del compuesto de partida, por ejemplo por formación de acetatos o éteres tetrahidropirani-
5 nílicos de los grupos hidroxilo, cetales de las cetonas y similares. Para aquellos compuestos que contienen el sistema 17 α ,21-dihidroxi-20-cetona, la protección preferida es el grupo 17 α ,20:20,21-bismetiléndioxilo. De preferencia, un grupo 11 β -hidroxilo es oxidado a grupo cetona antes de
10 la transformación anterior, siendo después reducido este grupo cetona a continuación de la formación de pirazol pero antes de la hidrólisis del derivado de bismetiléndioxilo. Cuando los grupos hidroxilo libres no se oxidan ni protegen durante la formación del 2-hidroximetileno, cualquier éster de formiato que pudiera formarse debe ser hidroliza-
15 do después de la formación del pirazol por tratamiento con metóxido sódico en metanol, a la temperatura ambiente, durante unos 10 minutos.

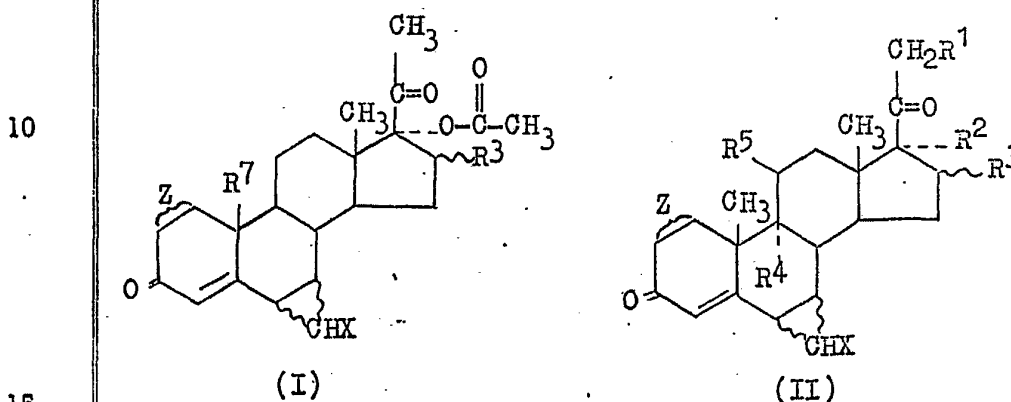
20 Cuando R⁸ es distinto de hidrógeno, con frecuencia se obtiene una mezcla de cantidades variables de pregneno-[3,2-c] pirazoles 2'-sustituídos y pregneno-[3,2-c] pirazoles 1'-sustituídos, separándose los dos componentes por cromatografía, cristalización fraccionada o métodos similares conocidos. En los casos en los que R⁸ es hidroxilo, general-
25 mente es preferible acilar en la posición 2' durante la formación de un 21-mesilato. Esta acilación se realiza sobre los bismetiléndioxido-derivados protegidos y el compuesto de N-acilo resultante se trata después con ácido fórmico o ácido fluorhídrico como se ha descrito anteriormente, para dar
30 los N-acil-derivados de los 17 α ,21-dihidroxi-20-cetopregne-



343901

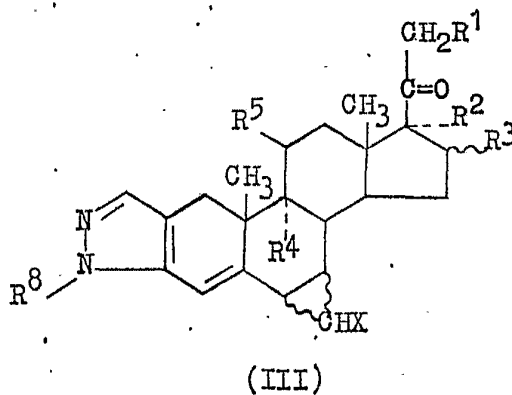
1 4-ono- [3,2-c] pirazoles. A continuación el grupo N-acilo se
separa por la acción de un ácido orgánico, como el ácido
acético.

5 Así, los compuestos representados por las fórmulas
(I), (II) y (III) son preparados siguiendo los procedimien-
tos del presente invento:



15

20



25

donde, en cada fórmula aplicable,

X es hidrógeno, cloro o fluor;

R¹ es hidroxilo o aciloxi;

R² es hidroxilo, aciloxi o, junto con R¹, alquilidéndioxi;

R³ es hidrógeno, α-metilo, β-metilo o, en las fórmulas

30

(II) y (III), junto con R², alquilidéndioxi;

343901



- 1 R⁴ es hidrógeno, cloro o flúor;
R⁵ es hidroxilo o cloro, siendo R⁴ y R⁵ iguales cuando
R⁵ es cloro;
R⁷ es hidrógeno o metilo;
5 R⁸ es hidrógeno, fenilo, clorofenilo, fluorfenilo, meto-
xifenilo o metilfenilo; y
Z es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace do-
ble carbono-carbono, siendo un enlace sencillo cuando
R⁷ es hidrógeno.

10 En las fórmulas anteriores, la línea ondulada (∩) sig-
nifica e incluye ambas configuraciones alfa y beta.

Estos compuestos presentan propiedades hormonales ca-
racterizadas por actividad corticoide, anti-inflamatoria y
progestativa. Se administran de acuerdo con esta actividad
15 por las vías normalmente empleadas, incluida la administra-
ción oral, parenteral y tópica, en dosis apropiadas para la
condición particular que se está tratando.

En particular, los compuestos de fórmula (I) son agen-
tes progestativos útiles en el control y regulación de la
20 fertilidad y en el arreglo de diversos desórdenes menstrua-
les. Estos compuestos también presentan grados variables de
actividad anti-androgénica, anti-estrogénica y anti-gonado-
trófica.

Los compuestos representados por las fórmulas (II) y
25 (III) presentan actividad corticoide y anti-inflamatoria y
son útiles en el tratamiento de las condiciones inflamato-
rias, como dermatitis de contacto, alergias y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la na-
turaleza de este invento.

343901

7 AG



1

EJEMPLO 1

5

10

Sobre una solución de 5 g de 16α -metilpregn-4-en- 17α , 21-diol-3,11,20-triona en 200 ml de cloroformo se añaden 40 ml de solución acuosa al 37 % de formaldehído y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante 48 horas a la temperatura ambiente y después se separan las dos capas. La capa acuosa se extrae con cloroformo y la capa orgánica y los extractos en cloroformo combinados se lavan con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad dando 16α -metil- 17α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona que se recristaliza en metanol/éter.

15

20

Una mezcla de 1 g de 16α -metil- 17α -20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona, 2 g de cloramilo y 10 ml de xileno se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno, durante 16 horas. La mezcla se enfría, se lava con solución fría al 10 % de hidróxido sódico y después con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre alúmina neutra y se purifica de nuevo por recristalización en acetona/hexano dando 16α -metil- 17α ,20:20,21-bismetilendioxipregna-4,6-dien-3,11-diona.

25

30

Una solución de 0,5 g de 16α -metil- 17α ,20:20,21-bismetilendioxipregna-4,6-dien-3,11-diona en 5 ml de sulfoxido de dimetilo se añade sobre una solución de un equivalente de metiluro de dimetilsulfoxonio en sulfoxido de dimetilo, preparado por el método de Corey et al., J.A.C.S. 87, 1353 (1965). La mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente durante 20 horas y después a 50°C durante 7 horas. A continuación se añaden 50 ml de agua y



1 la mezcla resultante se extrae 4 veces con porciones de 50
ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan
con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se
secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad. A con-
5 tinuación este residuo se cromatografía sobre sílice, elu-
yendo con éter/cloruro de metileno 1:9 para dar 6 β ,7 β -meti-
len-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-
diona y la correspondiente 6 α ,7 α -metilen-16 α -metil-17 α ,20:
20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona.

10 Una solución de 1 g de 6,7-metilen-16 α -metil-17 α ,20:
20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona en 50 ml de te-
trahidrofurano se añade, a lo largo de un periodo de 30 mi-
nutos, sobre una suspensión agitada de 1 g de hidruro de
litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro y es-
15 ta mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Sobre la
mezcla se añaden con precaución 5 ml de acetato de etilo y
2 ml de agua. Después se añade sulfato sódico, se filtra la
mezcla y el sólido así recogido se lava con acetato de eti-
lo caliente. Las soluciones orgánicas combinadas se evapo-
20 ran después para dar 6,7-metilen-16 α -metil-17 α ,20:20,21-
bismetilendioxipregn-4-en-3 β ,11 β -diol que se purifica de
nuevo por recristalización en acetona/hexano.

Una solución de 1 g de 6,7-metilen-16 α -metil-17 α ,20:
20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3 β ,11 β -diol en 30 ml de to-
25 lueno y 20 ml de ciclohexanona se seca separando por desti-
lación 10 ml de disolvente. A continuación se añade una so-
lución de 1 g de isopropóxido de aluminio en 7 ml de tolu-
eno anhidro y la mezcla se calienta a reflujo durante 45 mi-
nutos. Se añaden 4 ml de ácido acético y se separan los di-
30 solventes por destilación en corriente de vapor. El residuo

343901

-7-



1 se extrae varias veces con acetato de etilo y después se
lavan estos extractos con solución de ácido clorhídrico al
5 %, agua, solución de carbonato sódico al 10 % y agua has-
ta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se
5 evaporan a sequedad para dar 6 β ,7 β -metilen-16 α -metil-17 α ,
20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-11 β -ol-3-ona, p.f. 226-
230°C, $[\alpha]_D = -132^\circ$, así como el correspondiente compuesto
6 α ,7 α -metilénico que puede purificarse más por recristali-
zación en acetona/hexano.

10

EJEMPLO 2

Una suspensión de 1 g de 6 β ,7 β -metilen-16 α -metil-17 α ,
20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-11 β -ol-3-ona en 10 ml de
solución acuosa al 48 % de ácido fluorhídrico se agita a
0°C durante 90 minutos. Al cabo de este tiempo, la mezcla
15 de reacción se neutraliza con solución acuosa al 5 % de bi-
carbonato potásico y se extrae con acetato de etilo. Estos
extractos se evaporan a sequedad a presión reducida y se
cromatografían sobre gel de sílice con hexano/acetato de
etilo 2:1 para dar 6 β ,7 β -metilen-16 α -metilpregn-4-en-11 β ,
20 17 α ,21-triol-3,20-diona, p.f. 230-240°C, $[\alpha]_D = -60^\circ$, que
puede ser purificado más por recristalización en isopropa-
nol.

Los correspondientes derivados 6 α ,7 α -metilénicos se
obtienen de forma análoga.

25

EJEMPLO 3

Empleando como material de partida en los procedi-
mientos del Ejemplo 1 la pregn-4-en-17 α ,21-diol-3,11,20-
triona, se obtienen los correspondientes isómeros alfa y
beta de 6,7-metilen-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-
30 en-3,11-diona después de la etapa de metilación y la



343901

1 6 β ,7 β -metilen-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-11 β -
ol-3-ona, p.f. 233,5-235 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D = -160^{\circ}$, después de la re-
ducción seguida de oxidación selectiva del grupo β -hidro-
xilo, así como el correspondiente derivado 6 α ,7 α -metilénico.
5 Por hidrólisis del grupo protector de la cadena lateral
como en el Ejemplo 2, se obtiene después 6 β ,7 β -metilendipregn-
-4-en-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona, p.f. 253-256 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_D =$
-27 $^{\circ}$, así como el correspondiente derivado 6 α ,7 α -metilénico.

10 Los derivados 6 α ,7 α -metilénicos se preparan más fácilmente
practicando el procedimiento de metilación descrito en el tercer párrafo del Ejemplo 1 sobre 16 α -metil-
17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregna-4,6-dien-3-ona y 17 α ,20:
20,21-bismetilendioxipregna-4,6-dien-3-ona para dar respectivamente
16 6,7-metilen-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregna-4-en-3-ona y
6,7-metilen-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregna-4-en-3-ona comprendiendo, en cada caso, una relación de isómeros más favorable a la sustitución 6 α ,7 α -metilénica. Estos compuestos se hidrolizan después como se describe en el Ejemplo 2 y se incuban en la forma conocida para dar respectivamente 6 α ,7 α -metilen-16 α -metilpregna-4-en-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona y 6 α ,7 α -metilendipregna-4-en-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona, idéntica a los productos antes obtenidos.

25 EJEMPLO 4

Se añade una solución de 0,5 g de 17 α -acetoxipregna-4,6-dien-3,20-diona en 5 ml de sulfoxido de dimetilo sobre otra solución de un equivalente de metiluro de dimetilsulfoxonio en sulfoxido de dimetilo, preparado por el método de Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965). La mez-

30

343901

7



1 cia se agita durante 20 horas en atmósfera de nitrógeno a
la temperatura ambiente y después a 50°C durante 7 horas.
A continuación se añaden 15 ml de agua y la mezcla resultan-
te se extrae 4 veces con 50 ml de acetato de etilo. Los ex-
tractos combinados se lavan con agua y solución acuosa sa-
5 turada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y
se evaporan a sequedad. A continuación este residuo se cro-
matografía sobre sílice, eluyendo con éter/cloruro de meti-
leno para dar 6 α ,7 α -metilen-17 α -acetoxipregn-4-en-3,20-dio-
10 na, p.f. 230-232°C, $[\alpha]_D = -168^\circ$ y 6 β ,7 β -metilén-17 α -aceto-
xipregn-4-en-3,20-diona, p.f. 223-225°C, $[\alpha]_D = +75^\circ$.

Por hidrólisis básica en la forma conocida se produ-
cen los correspondientes isómeros alfa y beta de 6,7-meti-
lenpregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona.

15

EJEMPLO 5

Otra forma posible de preparación de los anteriores
compuestos del Ejemplo 4 consiste en escindir la 6,7-meti-
len-17 α ,20:20,21-bismetilendiooxipregn-4-en-3-ona para dar
6,7-metilenpregn-4-en-17 α ,21-diol-3,20-diona.

20

Una mezcla de 1,34 g de 6,7-metilenpregn-4-en-17 α ,
21-diol-3,20-diona, 0,38 ml de cloruro de metanosulfonilo
y 10 ml de piridino, se deja en reposo a la temperatura am-
biente durante 16 horas y después se vierte sobre agua de
hielo y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos
25 se lavan con ácido clorhídrico 2 N, solución acuosa de bi-
carbonato potásico y solución acuosa saturada de cloruro
sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a
sequedad. Este residuo y 3,6 g de yoduro sódico se agrega
sobre 150 ml de acetona, se hierve durante 40 minutos y se
30 evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se extrae

343901

07



1 con cloruro de metileno. Estos extractos se lavan con solu-
ción acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sul-
fate magnésico y se evaporan a sequedad. Una suspensión del
residuo y 2,6 g de metabisulfito sódico en 300 ml de etanol
5 acuoso al 80 % se calienta a reflujo durante una hora y des-
pués se evapora a presión reducida a una temperatura infe-
rior a 45°C. El residuo se reparte entre agua y cloruro de
metileno y a continuación se separan ambas fases. La fase
orgánica se lava con solución acuosa saturada de cloruro
10 sódico, se seca y se evapora a sequedad dando 6,7-metilen-
pregn-4-en-17 α -ol-3,20-diona, que puede purificarse más
por recristalización en acetona/hexano.

Una mezcla de 1 g de 6,7-metilenpregn-4-en-17 α -ol-
3,20-diona, 1 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato,
15 50 ml de ácido acético y 25 ml de anhídrido acético se de-
ja en reposo, a la temperatura ambiente, durante 24 horas
y después se vierte sobre agua y se agita. A continuación
esta mezcla se extrae con cloruro de metileno y los extrac-
tos se secan y evaporan para dar 6 α ,7 α -metilen-17 α -acetoxi-
20 pregn-4-en-3,20-diona y 6 β ,7 β -metilen-17 α -acetoxipregn-4-
en-3,20-diona (idénticos a los productos obtenidos por el
procedimiento del Ejemplo 4) que se aíslan por cromatogra-
fía y se recristalizan en acetona/éster.

EJEMPLO 6

25 Se somete la pregn-4-en-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetraol-3,20-
diona al proceso del primer párrafo del Ejemplo 1 para ob-
tener 17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-11 β ,16 α -diol-
3-ona.

Una mezcla de 1 g de 17 α ,20:20,21-bismetilendioximi-
30 pregn-4-en-11 β ,16 α -diol-3-ona, 4 ml de piridina y 2 ml de

343901

-7



1 anhídrido acético se deja en reposo a la temperatura ambien
te durante 15 horas. A continuación la mezcla se vierte so-
bre agua de hielo y el sólido que se forma se recoge por
filtración, se lava con agua y se seca dando 16 α -acetoxi-
5 17 α ,20:20,21-bismetilendioxi-pregna-4-en-11 β -ol-3-ona, que
puede purificarse más por recristalización en acetona/hexa
no.

Se calienta a reflujo, durante 8 horas, 1 g de 16 α -
acetoxi-17 α ,20:20,21-bismetilendioxi-pregna-4-en-11 β -ol-3-
10 ona y 2 g de cloraniilo en 50 ml de terc-butanol. La mezcla
de reacción enfriada se filtra y el sólido así separado se
lava con un gran volumen de acetato de etilo. El filtrado
y las aguas de lavado combinados se lavan a su vez con so-
lución acuosa fría al 10 % de hidróxido sódico hasta que
15 las aguas de lavado son incoloras, se secan sobre sulfato
sódico y se evaporan a sequedad dando 16 α -acetoxi-17 α ,20:
20,21-bismetilendioxi-pregna-4,6-dien-11 β -ol-3-ona, que pue
de purificarse más por clarificación con alúmina y recrís-
talización en cloruro de metileno/éter.

20 Sometiendo 16 α -acetoxi-17 α ,20:20,21-bismetilendioxi-
pregna-4,6-dien-11 β -ol-3-ona a la acción de metiluro de di
metilsulfoxonio, en la forma descrita en el Ejemplo 1 pero
utilizando dos equivalentes de reactivo, se obtiene 6 α ,7 β -
metilen-16 α -acetoxi-17 α ,20:20,21-bismetilendioxi-pregna-4-
25 en-11 β -ol-3-ona y algo del correspondiente derivado 6 α ,7 α -
metilénico.

Una suspensión de 1 g de 6,7-metilen-16 α -acetoxi-17 α ,
20:20,21-bismetilendioxi-pregna-4-en-11 β -ol-3-ona en 60 ml
de metanol se trata con una solución de 1 g de carbonato
30 potásico en 6 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo



343901

1 durante 1 hora, se enfría en hielo y se diluye con agua. El
sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con
agua y se seca para dar 6,7-metilen-17 α ,20:20,21-bismetilen
dioxipregn-4-en-11 β ,16 α -diol-3-ona que se recristaliza en
3 acetona/hexano.

La escisión del grupo protector de la cadena lateral
en forma conocida, como se ha descrito más arriba, produce
6,7-metilenpregn-4-en-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetraol-3,20-diona.

10 Sobre 120 ml de acetona que contiene 1 g de 6,7-metil
lenpregn-4-en-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetraol-3,20-diona se añaden
30 gotas de ácido perclórico al 70 %. La mezcla se deja en
reposo durante 1 hora a la temperatura ambiente, se añaden
30 gotas de piridina y la solución se evapora a sequedad a
presión reducida. Sobre el residuo se añaden 30 ml de agua
15 y esta mezcla se extrae varias veces con acetato de etilo.
Los extractos combinados se lavan con agua hasta neutra-
lidad, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequed-
dad. Por trituración del residuo con metanol se obtienen
6,7-metilen-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-11 β ,21-
20 diol-3,20-diona, que se recristaliza en metanol.

La acetilación de cada uno de los isómeros en forma
conocida produce 6 β ,7 β -metilen-16 α ,17 α -isopropilidendiomi-
21-acetoxipregn-4-en-11 β -ol-3,20-diona y el correspondien-
te 6 α ,7 α -derivado.

25 De forma análoga, pueden llevarse a cabo los procedi-
mientos anteriores, en orden optativo y hasta el grado re-
querido y deseado para dar los correspondientes derivados
6 α ,7 α -metilénicos y 6 β ,7 β -metilénicos de otros esteroides
de partida que ya están sustituidos de la forma conocida,
30 de una manera abarcada por el presente invento. También los

343901



1 derivados 6 α ,7 α -metilénicos y 6 β ,7 β -metilénicos preparados
por los procedimientos anteriores pueden ser elaborados más
en otras partes de la molécula por métodos conocidos. Así,
por reducción con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
3 se preparan los correspondientes 3-ceto- Δ^1 -derivados.

EJEMPLO 7

Sobre una solución agitada de 3 g de 6 β ,7 β -metilen-
16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona
en 50 ml de benceno anhidro se añade, con enfriamiento y
10 en atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 3 ml de for-
miato de etilo y 1,3 g de hidruro sódico en aceite mineral.
La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 24 ho-
ras y después se añade hexano hasta que se produce la pre-
cipitación completa. Se recoge el sólido que se forma, se
15 seca a vacío y se suspende en solución acuosa de ácido clor-
hídrico. Esta suspensión se agita a la temperatura ambien-
te durante media hora y después se filtra. El sólido así
recogido se lava con agua y se seca, dando 2-hidroximetilen-
-6 β ,7 β -metilen-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-
20 4-en-3,11-diona, que se recristaliza en cloruro de metileno/
hexano.

Una solución de 1 g de 2-hidroximetilen-6 β ,7 β -metilen-
-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-dio-
na en 10,1 ml de etanol absoluto se trata con 0,3 ml de hi-
25 drocloruro de p-Fluorfenilhidrazina. La mezcla se calienta
a reflujo durante 40 minutos en atmósfera de nitrógeno, se
enfria y se filtra. El sólido así recogido se recristaliza
en acetona/hexano dando 6 β ,7 β -metilen-11-ceto-16 α -metil-
17 α ,20:20,21-bismetilendioxi-2ⁱ-(4-Fluorfenil)-pregn-4-enc-
30 [3,2-c]pirazol.



343901

1 Una solución de 1 g de 6 β ,7 β -metilen-11-ceto-16 α -me-
til-17 α ,20:20,21-bismetilendioxi-2'-(4-fluorfenil)-pregn-
4-eno- [3,2-c] pirazol en 50 ml de tetrahidrofurano se añade,
a lo largo de un periodo de 30 minutos, sobre una suspen-
3 sión agitada de 1 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml
de tetrahidrofurano anhidro y esta mezcla se calienta a re-
flujo durante 2 horas. Sobre la mezcla se añaden con pre-
caución 5 ml de acetato de etilo y 2 ml de agua. A conti-
nuación se añade sulfato sódico, se filtra la mezcla y el
10 sólido así recogido se lava con acetato de etilo caliente.
Las soluciones orgánicas combinadas se evaporan a continua-
ción para dar 6 β ,7 β -metilen-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α ,20:
20,21-bismetilendioxi-2'-(4-fluorfenil)-pregn-4-eno- [3,2-c]
pirazol, p.f. 230-233°C, $[\alpha]_D = -118^\circ$, que puede ser puri-
15 ficado más por recristalización en acetona/hexano.

Por escisión siguiendo el procedimiento conocido in-
dicado en el Ejemplo 2, se obtiene 6 β ,7 β -metilen-11 β ,17 α ,
21-trihidroxi-16 α -metil-20-ceto-2'-(4-fluorfenil)-pregn-4-
eno- [3,2-c] pirazol, p.f. 184-187°C, $[\alpha]_D = -61^\circ$.

20 De forma análoga, se obtiene el correspondiente com-
puesto [3,2-c] pirazólico conteniendo el grupo 6 α ,7 α -metile-
no partiendo del isómero C-5,7alfa.

Utilizando una cantidad equivalente de hidrocloreuro
de fenilhidrazina e hidrato de hidrazina (u otra hidrazina
25 comprendida aquí) en lugar de hidrocloreuro de p-fluorfenil-
hidrazina en el procedimiento anterior, se obtienen respec-
tivamente los correspondientes 2'-fenilpregn-4-eno- [3,2-c]
pirazol y pregn-4-eno- [3,2-c] pirazol (u otro pirazol corres-
pondiente).

30 Análogamente, se preparan de este modo los correspon-

343901



1 dientes 16-desmetil-derivados. De forma similar pueden ser
sometidos los correspondientes 16 α -acetoxi-derivados a los
procedimientos anteriores, seguido de tratamiento del co-
rrespondiente derivado 6,7-metilenpirazólico por hidrólisis
5 básica para obtener el compuesto 16 α -hidroxílico. A conti-
nuación, por reducción del grupo 11-cetona, caso de hallar-
se presente, y escisión del grupo protector de la cadena la-
teral, ambos por métodos conocidos, se obtiene el corres-
pondiente 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetraol que contiene el grupo 6,7-
10 metileno y la función pirazol fusionados al Anillo A. Por
reacción de este compuesto con acetona en presencia de áci-
do perclórico, como se ha indicado arriba, se forma el co-
rrespondiente 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-derivado.

15 De forma análoga, pueden ponerse en práctica los pro-
cedimientos por los que se fusionan la función pirazol al
Anillo A sobre otros compuestos 6,7-metilénicos que pueden
contener sustituyentes convencionales en otras partes de la
molécula. Análogamente, los derivados de pirazol así prepa-
rados pueden elaborarse más en otras partes de la molécula
20 por métodos conocidos, en orden optativo y hasta el grado
requerido y deseado.

EJEMPLO 8

25 Sobre una solución agitada y calentada a reflujo de
1 g de 16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregna-4,6-
dien-3,11-diona en 8 ml de éter dimetílico de dietilengli-
col se añade gota a gota, a lo largo de un periodo de 2 ho-
ras, una solución de 30 equivalentes de cloroacetato
sódico en 30 ml de éter dimetílico de dietilenglicol. Al fi-
nal del periodo de reacción, que puede ser seguido mediante
30 el espectro ultravioleta, se filtra la mezcla y se evapora



343901

i a vacío a sequedad. El residuo se añade sobre solución me-
tanólica al 10 % de hidróxido potásico y esta mezcla se co-
lienta brevemente a reflujo y se vierte sobre agua de hie-
lo. El sólido que se forma se recoge, se lava con agua, se
5 seca y se cromatografía sobre alúmina, eluyendo con cloruro
de metileno, para dar 6 α ,7 α -fluormetilen-16 α -metil-17 α ,20:
20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona y 6 β ,7 β -fluor-
metilen-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-
3,11-diona.

10 Por reducción de los grupos 3,11-dicetona y oxidación
selectiva del grupo 3 β -hidroxilo más tarde, se obtiene 6,7-
fluormetilen-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-
4-en-11 β -ol-3-ona. Este producto puede ser escindido en la
forma conocida para dar 6,7-fluormetilen-16 α -metilpregn-4-
15 en-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona.

El procedimiento anterior también puede llevarse a ca-
bo utilizando otros diversos compuestos de partida compren-
didos en este invento, tales como los correspondientes 16 α -
desmetil-derivados y/o 11 β -desoxi-derivados. También puede
20 elaborarse más la molécula en la forma convencional si se
desea. Así, pueden formarse los correspondientes pirazoles
de Anillo A siguiendo el procedimiento indicado más arriba.

EJEMPLO 9

Sobre una solución agitada y calentada a reflujo de
25 1 g de 16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4,6-
dien-3,11-diona en 8 ml de éter dimetílico de dietilengli-
col se añade gota a gota, a lo largo de un periodo de 2 ho-
ras, una solución de 30 equivalentes de dicloroacetato só-
dico en 30 ml de éter dimetílico de dietilenglicol. Al ter-
30 minar el periodo de reacción, que puede ser seguido mediant-

**POOR
QUALITY**



343901

1 te el espectro ultravioleta, se filtra la mezcla y se evapora a vacío a sequedad. El residuo se añade sobre solución metanólica al 10 % de hidróxido potásico y esta mezcla se calienta brevemente a reflujo y se vierte sobre agua de hielo. Se recoge el sólido que se forma, se lava con agua, se seca y se cromatografía sobre alúmina, eluyendo con cloruro de metileno, para dar 6 α ,7 α -clorometilen-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona y 6 β ,7 β -clorometilen-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona.

5 Esta adición de 6,7-clorometileno también puede realizarse sobre otros compuestos de partida y análogamente pueden elaborarse aún más los productos, por ejemplo hasta los correspondientes pirazoles de Anillo A.

15 EJEMPLO 10

Se repiten los procedimientos descritos en el primer párrafo de cada uno de los Ejemplos 8 y 9, partiendo de 9 α -fluor-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregna-4,6-dien-3,11-diona para formar así predominantemente 6 β ,7 β -fluormetilen-9 α -fluor-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona y 6 β ,7 β -clorometilen-9 α -fluor-16 α -metil-17 α ,20:20,21-bismetilendioxipregn-4-en-3,11-diona, respectivamente, así como el correspondiente derivado 6 α ,7 α de cada uno de ellos. Si se continúa elaborando en la forma convencional el isómero beta se obtiene 6 β ,7 β -fluormetilen-9 α -fluor-16 α -metilpregn-4-en-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona y 6 β ,7 β -clorometilen-9 α -fluor-16 α -metilpregn-4-en-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona.

25 Poniendo en práctica los procedimientos anteriores utilizando derivados Δ^1 , se preparan los correspondientes

343901

*7A



1 productos que contienen, entre otras, una insaturación Δ^1 .

EJEMPLO 11

5 Sobre una mezcla de 700 mg de 6,7-metilen-9 α -fluor-16-metilpregna-1,4-dien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona, 7 ml de dimetilformamida seca y 1,4 ml de ortovalerato de metilo se añaden 10 mg de ácido p-toluensulfónico seco. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora y después se vierte sobre una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Esta mezcla se extrae con benceno y se evapora a sequedad para dar 6,7-metilen-9 α -fluor-16-metil-17 α ,21-(1-metoxipent-1,1-ilidendioxi)-pregna-1,4-dien-11 β -ol-3,20-diona, que se separa en sus diastereoisómeros por cromatografía sobre alúmina.

15 Sobre una solución de 1 g de 6,7-metilen-9 α -fluor-16-metil-17 α ,21-(1-metoxipent-1,1-ilidendioxi)-pregna-1,4-dien-11 β -ol-3,20-diona en 30 ml de etanol se añaden 0,5 ml de ácido clorhídrico 2 N. Después de calentar la solución a 40°C durante unos 5 minutos, la mezcla se neutraliza por adición de carbonato sódico y después se evapora a sequedad dando un residuo que se recristaliza en etanol para dar 6,7-metilen-9 α -fluor-16-metil-17 α -pentanopiloxipregna-1,4-dien-11 β ,21-diol-3,20-diona.

20 A continuación el compuesto así preparado puede convertirse en el correspondiente derivado [3,2-c] pirazol.

25 Por procedimientos análogos se preparan los correspondientes derivados 6,7-monohalometilénicos.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

343901



- REIVINDICACIONES -

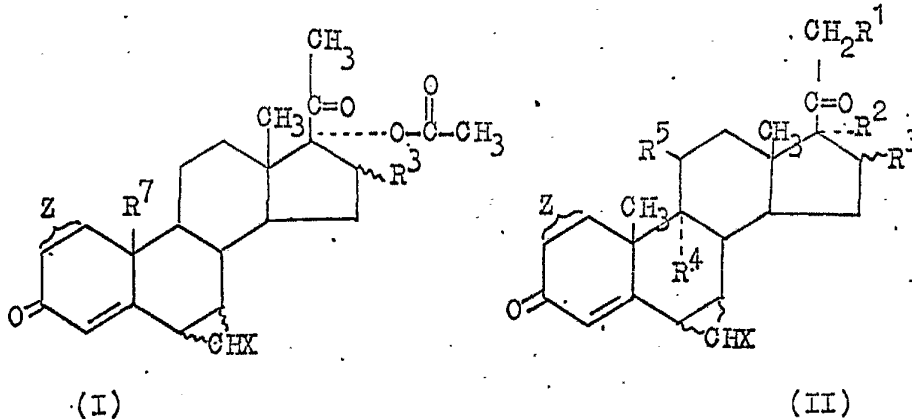
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides que consiste en tratar un 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ -dienes-tericoide con un reactivo que genera un grupo de fórmula

5 >CHX , donde X es hidrógeno, cloro o flúor, mediante el cual añadir dicho grupo >CHX en C-6,7 y después tratar el 6,7-metilenesteroide o 6,7-monohalometilenesteroide así preparado, en el orden preferido y hasta el grado requeri-

do y deseado, por

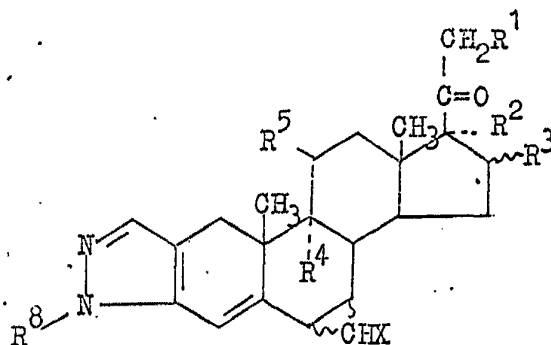
- 10 a) escisión de cualquier grupo bismetilendioxi;
- b) eliminación de cualquier grupo 21-hidroxilo;
- c) acilación de cualquier grupo 17 α -hidroxilo y/o 21-hidroxilo;
- d) introducción de un grupo 16 α ,17 α -alquilidendioxi;
- 15 e) hidrólisis de cualquier éster;
- f) deshidratación de cualquier grupo hidroxilo;
- g) cloración; o
- h) epoxidación y formación de fluorhidrina; e
- i) formación de [3,2-c] pirazol a partir del siste-
- 20 ma 3-ceto- Δ^4 ,

con objeto de preparar un 6,7-metilenesteroide o 6,7-monohalometilenesteroide de una de las siguientes fórmulas:



343901

29



(III)

donde, en cada fórmula, si procede,

X es hidrógeno, cloro o flúor;

R¹ es hidroxilo o aciloxi;

R² es hidroxilo, aciloxi o, junto con R¹, alquilidendioxo;

R³ es hidrógeno, α-metilo, β-metilo o, en las fórmulas (II) y (III), junto con R², alquilidendioxo;

R⁴ es hidrógeno, cloro o flúor;

R⁵ es hidroxilo o cloro, siendo R⁴ y R⁵ iguales cuando R⁵ es cloro;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

R⁸ es hidrógeno, fenilo, clorofenilo, fluorfenilo, metoxifenilo o metilfenilo; y

Z es un enlace sencillo carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono, siendo Z un enlace sencillo cuando R⁷ es hidrógeno.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que dicho reactivo es metiluro de dimetilsulfoxonio, llevándose a cabo el procedimiento de generación en un disolvente orgánico inerte, para añadir el grupo $\sim\text{CH}_2$ en C-6,7, para con ello preparar un 6,7-metilenesteroide de una de las fórmulas (I), (II), (III), en las que X es hidrógeno.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el

343901



1 que dicho reactivo es una sal de metal alcalino o alcalino-
térreo de un ácido de fórmula $W-CHXCOOH$, donde W es cloro,
yodo, o bromo, y X es cloro o flúor, realizándose el proce-
5 dimiento de generación en un disolvente orgánico inerte, a
una temperatura superior a la de descomposición de la sal,
para añadir con ello el grupo $\sim CHX$, donde X es cloro o
flúor; en C-6,7 y preparar de esta forma un 6,7-monohalome-
tilenesteroide de una de las fórmulas (I), (II) y (III), en
las que X es cloro o flúor.

10 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de veintiocho páginas
mecanografiadas.

Madrid, 7 de Agosto de 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30