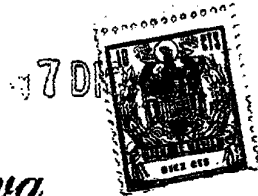


342050

PATENTE DE INVENCION

Case 6071/B/E.



Memoria Descriptiva

sobre:

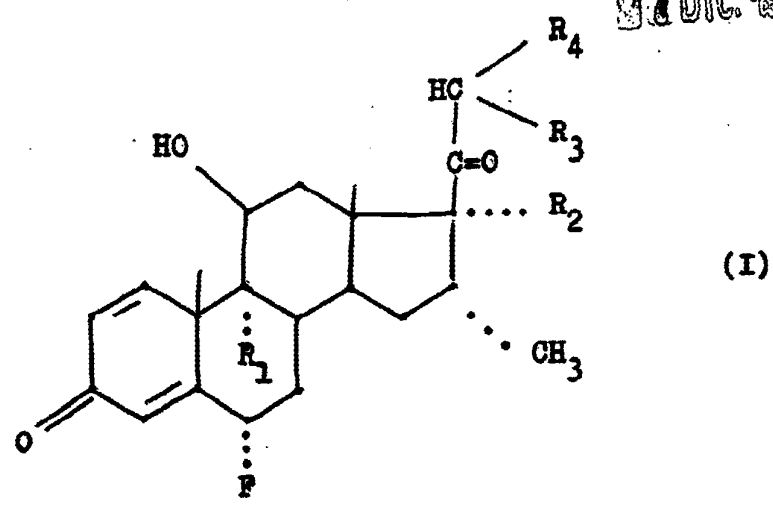
"Procedimiento para la obtención de 21-aldehidos
de la serie pregnano"

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

El objeto de la presente invención es un
procedimiento para la obtención de nuevos 21-aldehidos
de la serie pregnano, y de sus derivados, de fórmula



07 DIC 1937



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, R_2 un radical hidroxí esterificado y R_3 y R_4 , cada vez, un radical hidroxí libre, esterificado o eterado ó R_3 junto con R_4 un radical oxo.

5. Los radicales hidroxí esterificados mencionados son, ante todo, aquellos que se derivan de los ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, especialmente de aquellos con 1-18 átomos de carbono, por ejemplo, del ácido fórmico, acético, propiónico, de los ácidos butíricos, valeriánicos, tales como del ácido n-valeriánico, o del ácido trimetilacético, trifluoracético, de los ácidos caproicos, tal como del ácido β -trimetil-propiónico ó dietilacético, de los ácidos oenántico, caprílico, pelargónico, cáprico, de los ácidos undecílicos, por ejemplo, del ácido undecilénico, de los ácidos laurínico, miristínico o estearínico, por ejemplo, del ácido oleico, o
- 10.
- 15.



- de un ácido ciclopropan-, -butan-, -pentan- y hexan-
carboxílico, por ejemplo del ácido ciclopropilmetan-
carboxílico, ciclobutil-metancarboxílico, ciclopen-
tiletancarboxílico, ciclohexiletancarboxílico, o de
5. los ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenilacético
ó -propiónico, del ácido benzoico, de los ácidos
fenoxialcanoicos, tal como el ácido fenoxiacético,
de los ácidos dicarboxílicos, tales como del ácido
succínico, ácido ftálico, ácido quinóico, del áci-
do furan-2-carboxílico, 5-terc.butil-furan-2-carboxí-
lico, 5-bromo-furan-2-carboxílico, del ácido nicotí-
nico o del ácido isonicotínico, o de los ácidos sul-
fónicos, tales como del ácido bencenosulfónico o de
ácidos inorgánicos, tales como por ejemplo, de los
15. ácidos fosfóricos o sulfúricos.

- Como radicales hidroxil eterados son de
mencionar especialmente aquellos que se derivan de
alcoholes con 1-8 átomos de carbono, tales como los
alcoholes alifático-inferiores, por ejemplo el alco-
hol etílico, metílico, propílico, isopropílico, de
20. los alcoholes butílicos o amílicos, o de alcoholes
aralifáticos, especialmente de los alcoholes aril-
alifáticos inferiores monocíclicos, tales como el
alcohol bencílico, o de alcoholes heterocíclicos, ta-
les como el α -tetrahidropiranol o -furanol.

- Son de mencionar especialmente también
los éteres cíclicos que se derivan de los alcoholes
polivalentes, por ejemplo del etilenglicol, de los
propilenglicoles o butilenglicoles.

30. Los nuevos compuestos de fórmula (I) po-

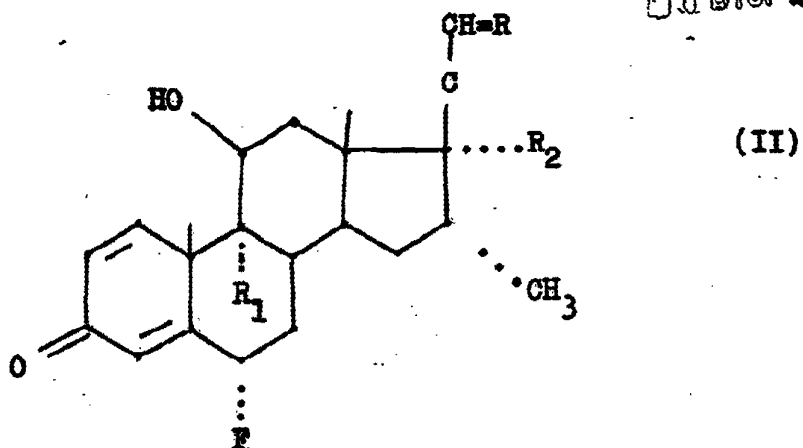


seen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran especialmente un efecto anti-inflamatorio y timolítico, tal y como se muestra en el ensayo con animales, por ejemplo, en la rata. Además poseen por ejemplo, en el ensayo con animales, tal como por ejemplo en la rata (Ratas de Fischer RS) un efecto anti-leucémico. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medios anti-inflamatorios y anti-leucémicos. Los nuevos compuestos son sin embargo también valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustancias valiosas, especialmente de compuestos de actividad farmacológica.

Son de destacar especialmente los compuestos de la fórmula (I) de arriba, en la que R_3 y R_4 significan, cada uno, un radical hidroxil libre o eterado ó un radical hidroxil libre y un radical hidroxil eterado ó R_3 junto con R_4 un radical oxo, derivándose los radicales hidroxil eterados de alcanoles con 1-3 átomos de carbono y R_2 significa un radical aciloxil alifático inferior y en especial el hemiacetal 21-metilico del $\Delta^{1,4-3,20,21}$ -trioxo-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxil-17 α -propionoxil-16 α -metil-pregnadieno que, por ejemplo, en la rata, en administración subcutánea en dosis de 0,01-0,1 mm/kg muestra un destacado efecto anti-inflamatorio.

Los compuestos de la fórmula (I) de arriba se pueden obtener en forma en sí conocida. En especial se obtienen si

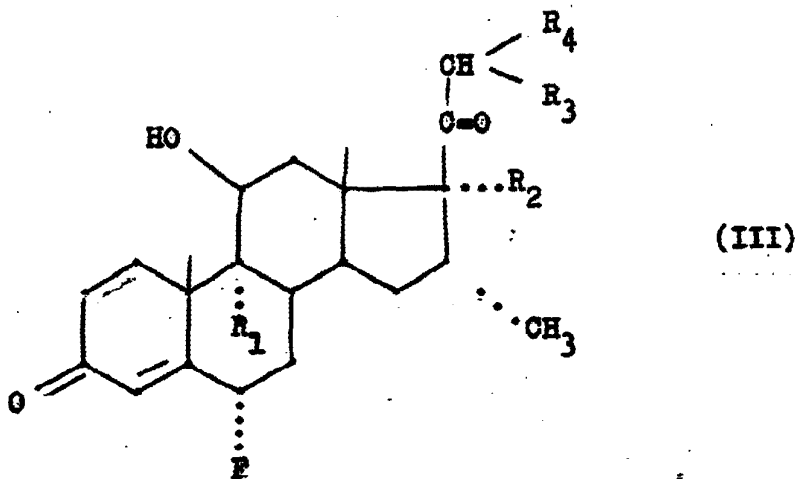
a) en un compuesto de fórmula general



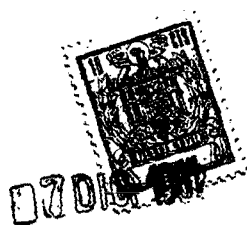
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de fluor, R_2 un radical hidroxil esterificado y R un resto transformable en el radical oxo o en el radical

5. $\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{R}_3 \end{matrix}$, el resto R se transforma en estos radicales, en donde R_3 significa un radical hidroxil eterado, ó

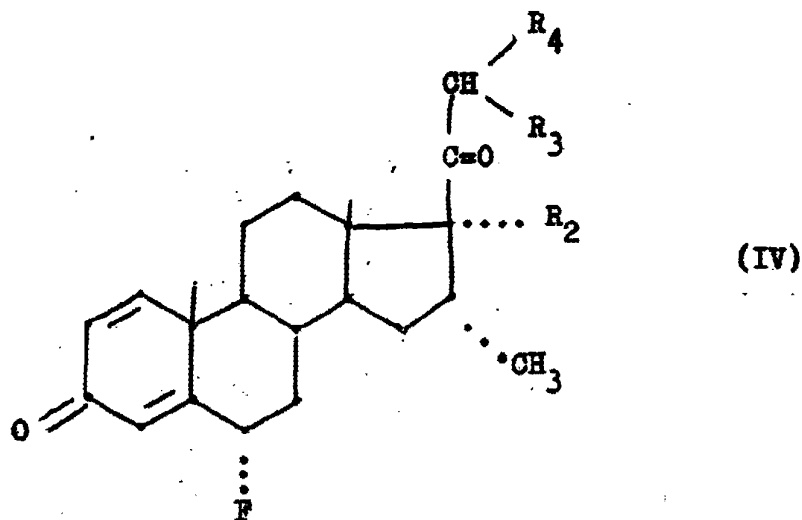
b) en los compuestos de fórmula



en la que $R_1 - R_4$ tienen el significado indicado en la fórmula (I), en forma en sí conocida, se introduce un doble enlace en la posición 1, 2, 6



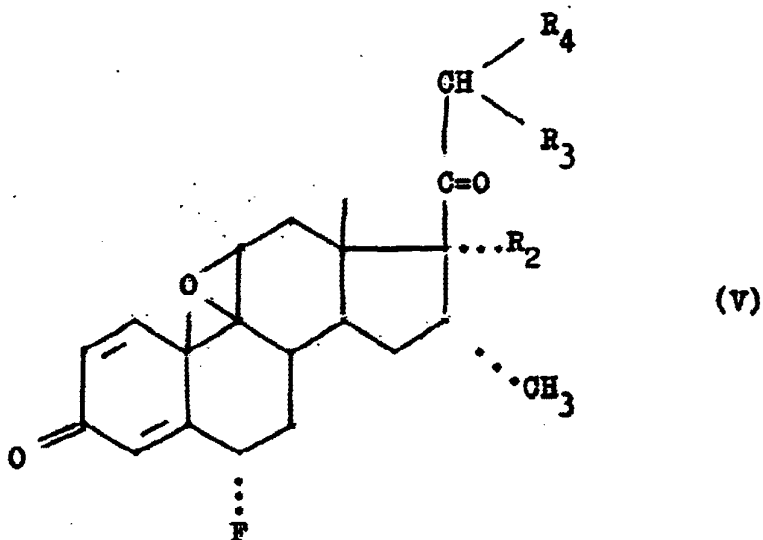
c) en los compuestos de fórmula



en la que $R_2 - R_4$ tienen el significado indicado en la fórmula (I) se introduce, en forma en sí conocida, un radical 11β -hidroxi, ó

5.

d) en los compuestos de fórmula

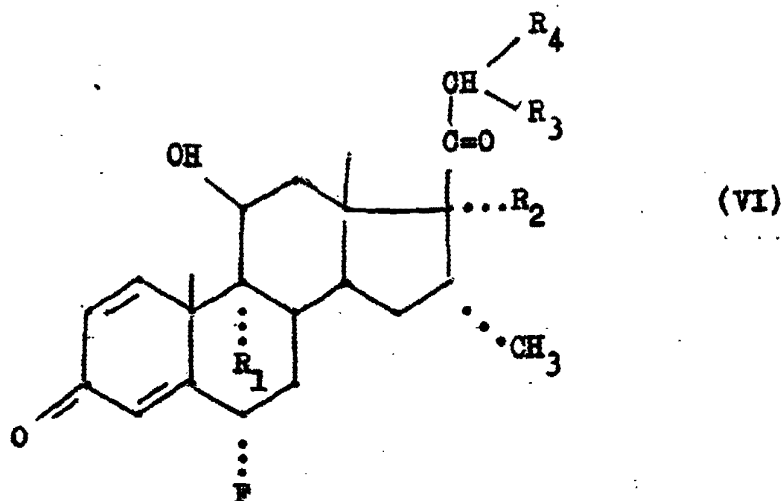


en la que $R_1 - R_4$ tienen el significado indicado para la fórmula (I) el radical $9\beta, 11\beta$ -epoxi si disocia con ácido fluorhídrico o un compuesto donador de ácido fluorhídrico, ó

7 DIC. 1957



e) en los compuestos de fórmula



en la que R_1, R_3, R_4 tienen el significado indicado para la fórmula (I) y R_2 significa un radical hidroxilo libre, este radical hidroxilo libre se transforma en un radical hidroxilo esterificado, y, si se desea, los compuestos obtenidos de fórmula (I) en la que

$\begin{matrix} / & R_4 \\ & / \\ & R_3 \end{matrix}$ significa un radical oxo libre, o por lo

menos uno de los radicales R_3, R_4 significa un radical hidroxilo libre, se tratan con agentes esterificadores o eteradores, o los compuestos de fórmula (I), en los que por lo menos uno de los radicales R_3, R_4 significa un radical hidroxilo esterificado o eterado, se tratan con agentes hidrolizadores.

En la introducción de la agrupación $\begin{matrix} - & R_4 \\ & - \\ & R_3 \end{matrix}$

15. en los compuestos de fórmula (II) mediante transformación del radical R, según el método a) de arriba, en éste último preferentemente un radical hidroxilo libre junto con un átomo de hidrógeno que, en forma



- en sí conocida, se transforma en el radical aldehído o sus derivados arriba mencionados. Según una forma de ejecución preferente se transforma el radical 21-hidroxilo en un sulfonato, por ejemplo, en el p-tosilato, éste último se transforma con una base aromática terciaria, por ejemplo, con piridina, en la sal cuaternaria, ésta seguidamente en solución débilmente alcalina, con una p-nitrosodialquilanilina, por ejemplo, p-nitrosodimetilaminila, se transforma en el 21-nitro y este último se hidroliza con ácido mineral acuoso diluído al 21-aldehído deseado.
- 5.
- 10.

- Otro procedimiento general lo representa la deshidrogenación directa de los compuestos 21-hidroxipregnano, empleados como productos de partida, con sales de metal reducibles, en forma en sí conocida. Como agente de oxidación se emplea, por ejemplo, acetato cúprico en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, en caso dado en presencia de un ácido, por ejemplo, de ácido acético. Una forma de ejecución especial de esta deshidrogenación consiste en tratar los compuestos de 21-hidroxipregnano, en presencia de las sales de metal reducibles arriba mencionadas, por ejemplo, acetato cúprico, en cantidades catalíticas con oxígeno molecular. La deshidrogenación se puede realizar también con dióxido de selenio, convenientemente en un disolvente adecuado, tal como metanol o ácido acético glacial. La reacción se puede acelerar o completar mediante calentamiento. Finalmente, la deshidrogenación se puede realizar también con dióxido de man-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

ganeso.

7 DIC. 1957



- Los compuestos finales obtenidos de los mencionados productos de partida por deshidrogenación en la posición 21 con ayuda de los procedimientos descritos más arriba, se obtienen, según las condiciones de aislamiento en distintas formas. Así se separan los aldehídos formados de los alcoholes anhídros en la mayoría de los casos en forma de sus hemiacetales. De los disolventes libres de hidroxilo se forman en presencia de agua los compuestos 21,21-dihidroxi correspondientes a los aldehídos que, en la mayoría de los casos, ya al reposar sobre pentóxido de fósforo se deshidratan y bajo coloramiento amarillo se transforman en los aldehídos libres.
5. Mediante reacción con agentes de acilación, tales como haluros o anhídridos carboxílicos, por ejemplo, anhídrido acético, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, o de un ácido sulfónico orgánico, tal como p-toluenosulfónico, o de una base terciaria, tal como piridina, se obtienen tanto de los aldehídos libres como también de sus hemiacetales y los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi, los 21,21-diacilatos.
10. Dejando reaccionar sobre los aldehídos libres, sus hemiacetales o los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi de fórmula (I), alcoholes en presencia de un catalizador ácido, se obtienen los diacetales correspondientes. La correspondiente reacción con alcoholes multivalentes conduce a los aceta-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



les cíclicos mencionados al principio. Para la formación del acetal se pueden reaccionar los aldehídos libres, sus demiacetales o los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi, también con ortoformatos de los alcoholes correspondientes.

5.

Si se desea, se pueden transformar los diacilatos y acetales mencionados, mediante saponificación ácida o alcalina, en los aldehídos libres o bien en los compuestos 21,21-dihidroxi correspondiente.

10.

Los 21,21-diacetales y 21,21-diacilatos se pueden obtener también de los compuestos de la fórmula (I) de arriba en la que R significa dos átomos de halógeno, por ejemplo, dos átomos de bromo.

15.

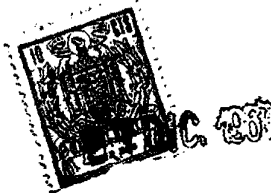
Tales compuestos de 21,21-dihalógeno se pueden transformar, por ejemplo con acilatos de metal del primer grupo del sistema periódico, tales como acetatos alcalinos o acetato de plata, en los correspondientes 21,21-diacilatos o con alcoholatos alcalinos, por ejemplo, metilato sódico, en los 21,21-diéteres.

20.

Para la introducción de un doble enlace en los compuestos de fórmula (III) según el método b) se emplean métodos de deshidrogenación químicos o microbiológicos conocidos. De los primeros son, por ejemplo, de mencionar la deshidrogenación con dióxido de selenio o bien ácido selenioso, preferentemente en un alcohol alifático terciario, tal como terc.butanol o terc.amilol ó con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en benceno hirviendo o dioxano. Para la deshidrogenación en la posición

25.

30.



1,2 se puede introducir en forma conocida un átomo de bromo en la posición 2 y disociar éste en forma de ácido bromhídrico.

5. Para la deshidrogenación microbiológica se emplean, por ejemplo, cultivos de microorganismos de las clases *Corynebacterium simplex*, *Septomyxa affinis* o *Didymella lycopersici* o las encimas aisladas separadas del micelo.

10. La introducción de un radical hidroxilo en la posición 11β , según el método c) de arriba se efectúa asimismo por vía microbiológica. Se emplean los microorganismos descritos en la literatura, especialmente aquellos de las clases *Curvularia*, por ejemplo, *Curvularia lunata* o *Curvularia pallescens*.

15. Según el método d) se disocia el radical 9β , 11β -epoxi con ácido fluorhídrico en forma en sí conocida. Se emplea ácido fluorhídrico anhidro, en caso dado en un disolvente indiferente, tal como cloroformo, tetrahidrofurano o especialmente dimetil-

20. formamida o también ácido fluorhídrico acuoso. También se pueden emplear compuestos que donen ácido fluorhídrico, tales como, por ejemplo, las sales de éste ácido con una base orgánica terciaria, tal como piridina, o los derivados del ácido fluorhídrico.

25. Un procedimiento especialmente ventajoso está descrito y reivindicado en la patente US-3.211.758, según la cual el ácido fluorhídrico se emplea en forma de un aducto con un ácido carbámico o tiocarbámico, especialmente con úrea.

30. Según el método e), finalmente, se este-



- rifica un radical hidroxilo libre en la posición 17 α según métodos en sí conocidos. La esterificación del radical 17 α -hidroxilo libre en los compuestos de fórmula VI, en la que $\begin{matrix} R_4 \\ \diagdown \\ R_3 \end{matrix}$, juntos, forman un radical oxo libre ó R_4 ó R_3 significan un radical hidroxilo libre y R, ó bien R, significa un radical hidroxilo eterado, se efectúa, por ejemplo en el tratamiento con orto-carboxilatos, tales como orto-formatos, orto-acetatos u orto-propionatos. Aquí se forman los 17,21-ortoatos con radical hidroxilo en la posición 21 libre o eterado, de los cuales, mediante saponificación ácida bajo condiciones débiles, se pueden obtener los 17 α ésteres con radical 21-aldehído libre.
5. Los 21-aldehídos libres obtenidos según los métodos b) - e), o los compuestos 21,21-dihidroxilo formados de ellos por hidratación, se pueden transformar, como descrito más arriba bajo a) en los hemiacetales, acetales y acilatos.
10. Los compuestos de las fórmulas II-VI de arriba son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida. Especialmente se puede formar un radical aldehído en los compuestos de fórmula III-VI según el mismo método como se ha descrito más arriba para el método a), y el radical aldehído, si se desea, transformar en forma en sí conocida en los acetales, hemiacetales o ésteres.
15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto, que se obtiene en
- 20.
- 25.
- 30.



cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio, y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales un producto de partida se forman bajo las condiciones de reacción.

5. La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para aplicación en la medicina humana y veterinaria, que contengan las sustancias nuevas farmacológicamente activas, arriba descritas, de la presente invención como sustancias activas junto con excipiente farmacéutico. Como excipientes se emplean sustancias orgánicas e inorgánicas que sean adecuadas para administración enteral, por ejemplo oral, parenteral o topical.
10. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, el agua, la gelatina, la lactosa, la fécula, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, los alcoholes bencílicos, la goma, los glicoles polialquílicos, la vaselina, la colesteroína y otros vehículos farmacéuticos conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semi-líquida, como soluciones, suspensiones,
15. emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado estarán estos preparados farmacéuticos esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo
20. pueden contener otras sustancias terapéuticamente va-
- 25.
- 30.



lidas. Los nuevos compuestos pueden servir también como productos de partida para la obtención de otros compuestos valiosos.

5. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también como aditivos a los plásticos.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

10. Ejemplo 1 -

4,67 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-11 β ,21-dihidroxil-17 α -propionoxil-3,20-dioxo-pregna-dieno se disuelven en 320 cc de metanol. Se vierte a ello una disolución de 0,8 g de acetato cáprico monohidratado en 160 cc de metanol y a continuación se conduce durante 4 horas, bajo agitación y a temperatura ambiente, oxígeno a través de la solución. El coloramiento azul ultramarino, que se presenta inmediatamente al reunir ambas soluciones, se aclara rápidamente con la introducción del oxígeno y deja paso a un tinte más verde-azulado. Una solución de 1 g de ácido etilendiamin-tetraacético en 100 cc de agua y 0,7 cc de sosa cáustica N se agrega a continuación y la solución intensamente azul, que se forma así, se concentra en vacío, a 30-40°, de temperatura del baño, a 50-100 cc. El producto de reacción, que cristaliza en agujitas finas, se filtra en vacío, se lava con mucha agua finalmente con algo de metanol a baja temperatura y se seca a 60-70° en vacío.

30. Se obtienen 2,30 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-



16 α -metil-11 β -hidroxi-17 α -propionoxi-3,20,21-trioxo-pregnadieno en forma de su hemiacetal 21-metilico de p.f. 222-224^o; $[\alpha]_D^{20} = +43^{\circ}$ (c = 1% en dioxano).

5. La lejía madre suministra, después de su elaboración, ulteriores cantidades de la misma sustancia.

El producto de partida empleado en el ejemplo de arriba se prepara como sigue:

10. 6,0 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-3,20 dioxo-pregnadieno, 0,025 g de ácido p-toluenosulfónico, 6,0 cc de dimetilformamida y 6,0 de orto-propionato de trietilo se calientan bajo agitación en una atmósfera de nitrógeno, durante 4 horas a 115^o. La solución de reacción clara se enfría, se agregan 0,5 cc de piridina y se evapora totalmente en vacío. El residuo cristalino, tirando ligeramente a rojo, (7,4 g) se frota con 25 cc de metanol, se filtra en vacío, se lava con algo de metanol enfriado y finalmente se seca en vacío a 60-70.

15. Se obtienen 5,58 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-11 β -hidroxi-17 α ,21-(1'-etoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno de p.f. 236-237^o en cristales prácticamente incoloros; $[\alpha]_D^{20} = +41^{\circ}$ (c = 1% en dioxano).

20. 38,5 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-11 β -hidroxi-17 α ,21-(1'-etoxi)-propilendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno se suspenden en 1000 cc de metanol, se calienta agitando a 45^o y se vierte, en una sola vez 60 cc de solución 2N de ácido oxálico en agua.

25.

30.



5. Agitando rápidamente se calienta a continuación durante 30 minutos a 45° con lo que finalmente se forma una solución clara. La solución de reacción se vierte entonces inmediatamente sobre 2000 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces cada una, con 1000 cc de cloruro metilénico. Los extractos se lavan 3 veces, cada una, con 1000 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora totalmente en vacío. Se obtienen 35,9 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 11β , 21-dihidroxi- 17α -propionoxi-3,20-dioxo-pregnadieno de p.f. 230-231°. $[\alpha]_D^{20} = +112$ (c = 1% en dioxano).
- 10.

Ejemplo 2 -

15. Una solución de 108,2 mg de $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluor- 16α -metil- 11β , 21-dihidroxi- 17α -acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno en 8 cc de metanol se mezcla con 2 cc de una solución 0,05 molar de acetato cúprico monohidratado en metanol y durante dos horas se conduce, agitando, una viva corriente de oxígeno a través de la mezcla de reacción. Se agregan entonces 2 cc de solución acuosa 0,03 molar de la sal disódica del ácido etilendiamintetraacético y todo ello se concentra en vacío bajo adición de 1 cc de agua a un volumen de 1 cc. El producto de reacción que al enfriar a 0° se obtiene en forma cristalina se recoge en un filtro de vacío, se lava con algo de agua fría como el hielo y se seca en vacío sobre cloruro de calcio. Se obtienen 92 mg de $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluor- 16α -metil- 11β -hidroxi- 17α -acetoxi-3,20,21-trioxo-
- 20.
- 25.
- 30.



pregnadieno en forma del hemiacetal 21-metilico de p.f. 251-255^o (bajo coloreamiento amarillo y ligera descomposición).

El producto de partida empleado en el ejemplo de arriba se prepara como sigue:

5. 3,905 g de Δ 1,4-6 α -fluor-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno (Parametasona) se recubre, en atmósfera de nitrógeno, con 5 cc de una solución 0,02 molar de p-toluenosulfónico monohidratado en dimetilformamida, se agregan
10. 5 cc de orto-acetato de trietilo y todo ello se calienta durante 4 horas a 112-115^o. La mezcla de reacción se enfría entonces bajo exclusión de humedad a 20^o y después de agregar 0,20 cc de piridina se evapora a 0,05 Torr. El residuo resinoso se disuelve en
15. acetato de etilo-éter (2:1), la solución se lava varias veces con agua. La fase superior se seca finalmente con sulfato sódico y se evapora en vacío. Mediante recristalización del producto en bruto en
20. éter, empleando acetona como facilitador de la solución, se obtienen 3,847 g de cristales beige claro que, disueltos en 40 cc de cloroformo-acetona (95:5), se limpian cromatográficamente en una columna preparada con 250 g de gel de sílice bajo la misma mezcla de disolventes. Las partes eluibles con
25. cloroformo-acetona (95:5), unitarias, según el cromatograma de capa delgada, se reúnen y suministran, después de recristalizar en éter, 3,365 g de Δ 1,4-6 α -fluor-16 α -metil-11 β -hidroxi-17 α ,21-(1'-etoxi)-etiliden-dioxi-3,20-dioxo-pregnadieno en forma
- 30.



de agujitas incoloras de p.f. 140-142^o/202-210^o.

5. A una solución, preparada en una atmósfera de nitrógeno, de 1,150 g de $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluor-16 α -metil-11 β -hidroxi-17 α ,21-(1'-etoxi)-etilidenedioxi-3,20-dioxo-pregnadieno en 95 cc de metanol se gotean, a 25-28^o, en el plazo de 5 minutos, 5 cc de solución acuosa 2N de ácido oxálico, la mezcla se calienta a continuación en el transcurso de otros 15 minutos a 50-53^o y se mantiene a continuación aún durante 10 minutos a esta temperatura. Después de este tiempo se enfría el producto de reacción a 0^o, se neutraliza con 50 cc de solución 0,2 N de bicarbonato sódico y el metanol se evapora en vacío.

15. El residuo acuoso se extrae inmediatamente con acetato de etilo-éter (2:1) el extracto se lava con solución 0,04N de bicarbonato sódico y con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El producto en bruto amorfo contiene, además del 17 α -monoacetato deseado, una cantidad subordinada del 21-monoacetato que se puede separar mediante solución del producto en bruto en 20 cc de cloroformo-acetona (75:25) y cromatografía en 100 g de gel de sílice en las primeras partes eluibles con cloroformo-acetona (75:25). Las siguientes fracciones, separadas por solución con la misma mezcla, que en el cromatograma de capa delgada son unitarias, se reúnen y suministran de acetona-éter (1:4) en total 735 mg de $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluor-16 α -metil-11 β ,21-dihidroxi-17 α -acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno puro en forma de drusas brillantes, incoloras, del p.f. 215-217^o.
- 20.
- 25.
- 30.



Ejemplo 3 -

5. 2,6 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 11β ,21-dihidroxi- 17α -benzoiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno se disuelven en 200 cc de metanol. Después de agregar una disolución de 0,4 g de acetato cúprico monohidratado en 80 cc de metanol se conduce durante 4 horas, bajo agitación, a temperatura ambiente, oxígeno a través de la solución. El coloramiento azul ultramarino que se presenta inmediatamente después de verter juntas las dos soluciones se aclara rápidamente al introducir el oxígeno y se vuelve más verde azulado. Seguidamente se agrega una solución de 1 g de ácido etilendiamintetraacético en 100 cc de agua y 0,7 cc de sosa cáustica N y la solución de reacción azul intenso que se forma se concentra en vacío a 30-40° de temperatura del baño. El producto de reacción cristalino se filtra en vacío se lava con agua, finalmente con metanol intensamente enfriado y se seca a 60-70° en vacío. Se obtienen 1,2 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 11β -hidroxi- 17α -benzoiloxi-3,20,21-trioxo-pregnadieno en forma de su hemi-acetal 21-metilico.

10.

15.

20.

El producto de partida empleado en el ejemplo de arriba se prepara como sigue:

25. 6,0 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 11β , 17α ,21-trihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno se calientan junto con 6,0 cc de orto-benzoato de trietilo y 0,025 g de ácido tolueno-4-sulfónico monohidratado en 6,0 cc de dimetilformamida durante 3 horas a 105-110°. A continuación se evapora la solución de reacción, al-

30.

7 DIC. 1987



5. go marrón, totalmente en vacío. El residuo se digiere con algo de metanol. Se separa del producto de partida de difícil solubilidad, la lejía madre evaporada se cristaliza en tolueno-acetona y se obtiene el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 11β -hidroxi- $17\alpha,21$ -(1'-etoxi)-benciliden-dioxi-3,20-dioxo-pregnadieno del p.f. 205-210°.

10. 2,5 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 11β -hidroxi- $17\alpha,21$ -(1'-etoxi)-bencilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno se disuelven en 30 cc de etanol y se agita con 5 cc de ácido sulfúrico 1N a 40° durante 2 minutos. La mezcla de reacción se evapora totalmente en vacío y el residuo se reocrystaliza en metanol diluido y se obtiene el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- $11\beta,21$ -dihidroxi- 17α -benzoiioxi-3,20-dioxo-pregnadieno.

15. Ejemplo 4 -

20. Un preparado farmacéutico en forma de un unguento para aplicación local, conteniendo el hemiacetal 21-metilico del $\Delta^{1,4-3,20,21}$ -trioxo- $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- 17α -propionoxi- 16α -metilpregnadieno como principio activo.

Composición

25. Vaselina 65,0%
25. Aceite de parafina
- Alcoholes grasos superiores 10,0%
- Ceras
- Derivados de polioxi-etilen-sorbitan
30. Sorbitan-éster de ácido graso 4,45%



7 DIC 2 1967

Agente de conservación
Perfume 0,1%
Agua 20,0%
Hemiacetal 21-metilico del Δ 1,4-
5. -3,20,21-trioxo-6 α ,9 α -difluor-
11 β -hidroxi-17 α -propionoxi 0,25%

Preparación:

10. Las grasas y los emulsionadores se funden juntos el agente de conservación se disuelve en agua y esta solución acuosa se emulsiona a temperatura más elevada con la fusión. Durante el enfriamiento de la emulsión, así obtenida, se incorpora en la emulsión una suspensión del principio activo en una parte de la fusión y después se agrega el perfume.

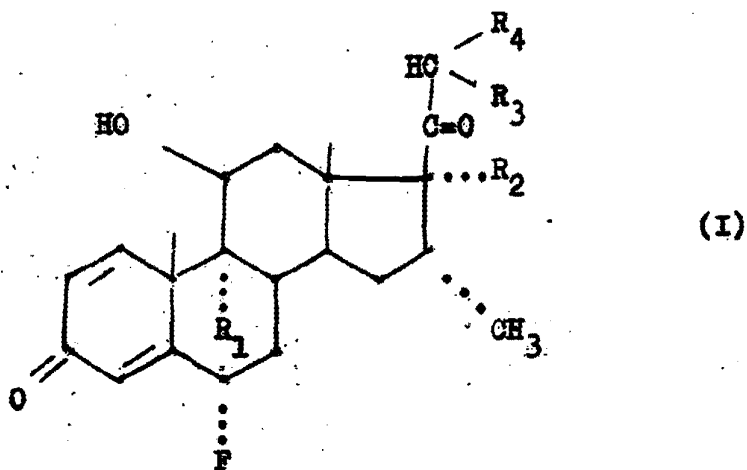
N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 17634/66 de 9 de diciembre de 1966 y de 17 de noviembre de 1967 acogién-
20. dose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
25. 21-ALDEHIDOS DE LA SERIE PREGNANO"; caracterizándose
30.

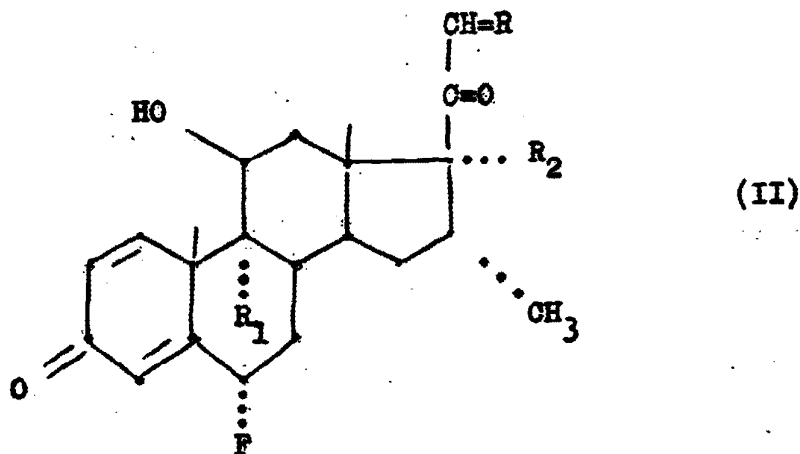


por lo siguiente:

1ª - Procedimiento para la obtención de 21-aldehídos de la serie pregnano, y derivados de los mismos de fórmula



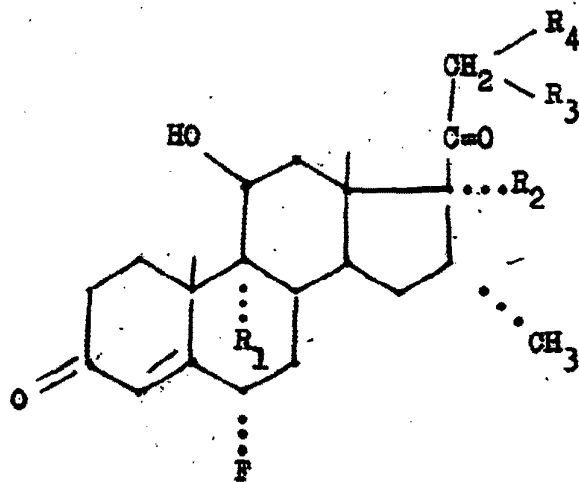
5. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, R_2 un radical hidroxil esterificado y R_3 y R_4 cada vez, un radical hidroxil libre, esterificado o eterado, ó R_3 junto con R_4 un radical oxo, caracterizado porque a) en un compuesto de fórmula
10. general





en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de fluor, R_2 significa un radical hidroxil esterificado y R un resto transformable en el radical oxo o en radical $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}_3 \end{matrix}$, el resto R se transforma en estos radicales, en donde R_3 significa un radical hidroxil esterado, ó b) en los compuestos de fórmula

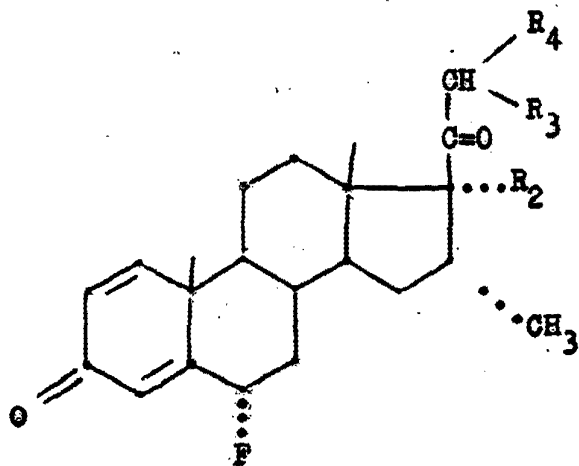
5.



(III)

en la que $R_1 - R_4$ tienen el significado indicado en la fórmula (I), en forma en sí conocida, se introduce un doble enlace en la posición 1,2 ó e) en los compuestos de fórmula

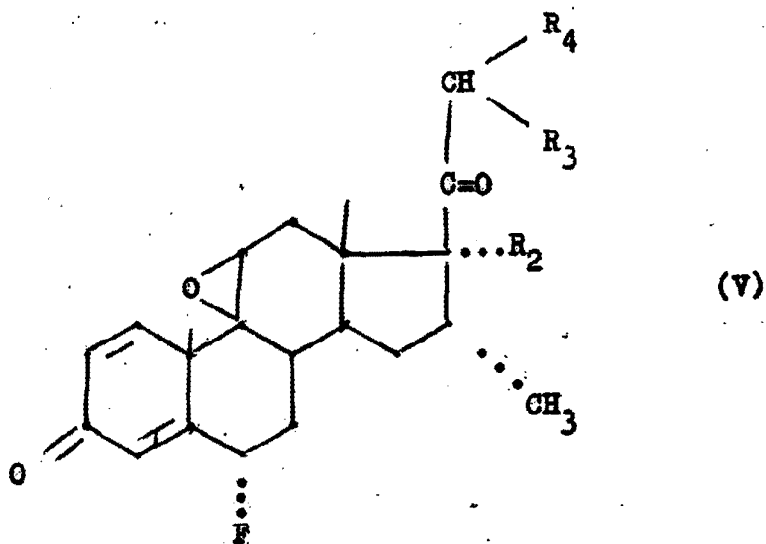
10.



(IV)

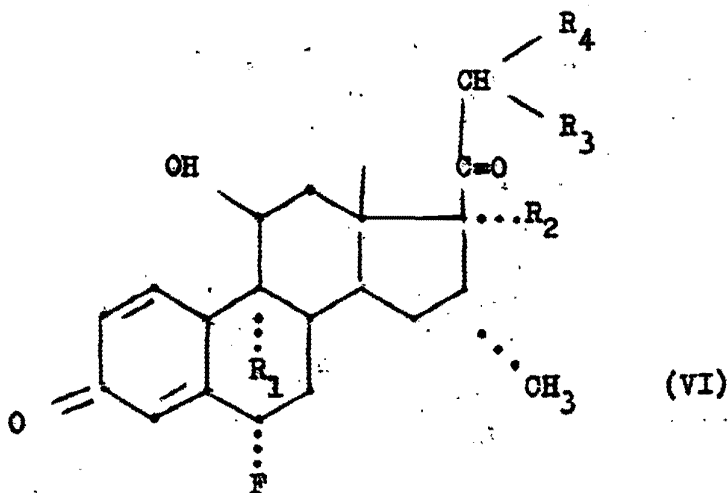


en la que $R_2 - R_4$ tienen el significado indicado en la fórmula (I) se introduce, en forma en sí conocida, un radical 11β -hidroxi ó d) en los compuestos de fórmula



5.

en la que $R_2 - R_4$ tienen el significado indicado para la fórmula (I) el radical $9\beta, 11\beta$ -epoxi se disocia con ácido fluorhídrico o un compuesto donador de ácido fluorhídrico, ó e) en los compuestos de fórmula



10.

en la que R_1, R_3, R_4 tienen el significado indicado para la fórmula (I) y R_2 significa un radical hidróxi



libre, este radical hidroxilo libre se transforma en un radical hidroxilo esterificado, y si se desea, los compuestos obtenidos de fórmula (I) en la que

5. $\left\{ \begin{array}{l} R_4 \\ R_3 \end{array} \right.$ significa un radical oxo libre o por lo menos uno de los radicales R_3 , R_4 significa un radical hidroxilo libre, se tratan con agentes esterificadores o eteradores, o los compuestos de fórmula (I) en los que por lo menos uno de los radicales R_3 , R_4 significa un radical hidroxilo esterificado o eterado se tratan con agentes hidrolizadores.
10. 2^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a a) caracterizado porque en los compuestos de la fórmula indicada, en la que R significa un radical hidroxilo libre junto con un átomo de hidrógeno, el radical 21-hidroxilo se transforma, en forma en sí conocida, en el radical aldehído o sus hemiacetales.
15. 3^a - Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque el radical 21-hidroxilo se transforma en sulfonato, este último se transforma con una base aromática terciaria en la sal cuaternaria y esta seguidamente con solución débilmente alcalina con una p-nitrosodialquilanilina en el 21-nitro y este último con ácido mineral acuoso diluido se hidroliza al 21-aldehído.
20. 4^a - Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque el radical 21-hidroxilo se trata con sales metálicas reducibles.
25. 5^a - Procedimiento según la reivindicación 4^a, caracterizado porque como sal metálica se emplea el acetato cúprico.
- 30.



5. 6^a - Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque el radical 21-hidroxi se oxida con oxígeno molecular, en presencia de sales metálicas reducibles, en cantidades catalíticas, al radical 21-aldehído.
- 7^a - Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque el radical 21-hidroxi se oxida mediante dióxido de selenio al radical 21-aldehído en metanol o ácido acético glacial.
10. 8^a - Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado porque el radical 21-hidroxi se oxida mediante dióxido de manganeso al radical 21-aldehído.
15. 9^a - Procedimiento según la reivindicación 1 b), caracterizado porque en los compuestos de fórmula (III) el doble enlace en la posición 1,2 se introduce por vía química.
20. 10^a - Procedimiento según la reivindicación 9^a, caracterizado porque los compuestos de fórmula (III) se deshidrogenan mediante dióxido de selenio o ácido selenioso en un alcohol alifático terciario.
25. 11^a - Procedimiento según la reivindicación 9^a, caracterizado porque los compuestos de fórmula (III) se deshidrogenan con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en benceno hirviendo o dioxano.
30. 12^a - Procedimiento según la reivindicación 9^a, caracterizado porque, para la deshidrogenación en la posición 1,2, los compuestos de fórmula



(III) se broman en la forma usual en la posición 2 y en los derivados de bromo obtenidos se disocia ácido bromhídrico.

- 5. 13ª - Procedimiento según la reivindicación 1 b), caracterizado porque en los compuestos de fórmula (III) el doble enlace 1,2 se introduce por vía microbiológica.
- 10. 14ª - Procedimiento según la reivindicación 13ª, caracterizado porque se emplean los cultivos de las clases *Corynebacterium simplex*, *Septomyxa affinis* ó *Didymella lycopersicie* o las encimas separadas del micelo de ellos.
- 15. 15ª - Procedimiento según la reivindicación 1 c), caracterizado porque los compuestos de fórmula (IV) se hidroxilan en la posición 11 con microorganismos de la clase *Curvularia*.
- 16ª - Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque se emplea *Curvularia lunata* o *Curvularia pallescens*.
- 20. 17ª - Procedimiento según la reivindicación 1 d), caracterizado porque para la disociación del 9 β ,11 β -epóxido en los compuestos de fórmula (V) se emplea ácido fluorhídrico en un disolvente inerte.
- 25. 18ª - Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado porque como disolvente se emplea cloroformo, tetrahidrofurano o dimetilformamida.
- 30. 19ª - Procedimiento según la reivindicación 1 d), caracterizado porque para la disociación del 9 β ,11 β -epóxido en los compuestos de fórmula (V)



se emplea un aducto de ácido fluorhídrico en úrea.

5. 20^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como agente eterador se dejan actuar alcoholes en presencia de un catalizador ácido.
10. 21^a - Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque se emplean alcoholes con 1-8 átomos de carbono.
10. 22^a - Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque se emplean alcanoles alifáticos inferiores.
15. 23^a - Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque se emplea alcohol metílico, etílico o propílico.
15. 24^a - Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque se emplean alcoholes aril-alifático inferiores monocíclicos.
20. 25^a - Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque se emplean alcoholes polivalentes.
20. 26^a - Procedimiento según la reivindicación 25^a, caracterizado porque se emplea etilenglicol.
25. 27^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque como agentes esterificadores se emplean haluros o anhídridos de ácidos carboxílicos en presencia de un ácido inorgánico fuerte o de un ácido sulfónico orgánico.
30. 28^a - Procedimiento según la reivindicación 27, caracterizado porque se emplea anhídrido acético y ácido p-toluenosulfónico.



5. 29^a - Procedimiento según la reivindicación 27^a, caracterizado porque como agente esterificador se emplean haluros o anhídridos de ácidos carboxílicos en presencia de una base orgánica terciaria.
- 30^a - Procedimiento según las reivindicaciones 27-29, caracterizado porque se emplean derivados de ácidos carboxílicos con 1-18 átomos de carbono.
10. 31^a - Procedimiento según la reivindicación 30, caracterizado porque se emplean derivados de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores.
15. 32^a - Procedimiento según la reivindicación 31, caracterizado porque se emplean derivados del ácido acético.
- 33^a - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agentes esteradores se emplean ortoformatos.
20. 34^a - Procedimiento según la reivindicación 1 e), caracterizado porque un compuesto de fórmula (IV) con radical hidroxil libre se hace reaccionar con orto-carboxilatos.
25. 35^a - Procedimiento según la reivindicación 34^a, caracterizado porque los 17 α ,21-ortoatos obtenidos se saponifican bajo condiciones débiles y se obtienen los 17 α -ésteres con un radical aldehído libre en la posición 21.
30. 36^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1 a), 2, 4, 5 y 6, caracterizado porque como producto de partida, se emplea el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -di

