

RAN 4104/90

SECCION TECNICA  
REGISTRACION S. P. C.  
CLASE C 07 A 61  
SUBCLAS. C K



~~3386503~~

PATENTE  
DE  
INVENCION

386503

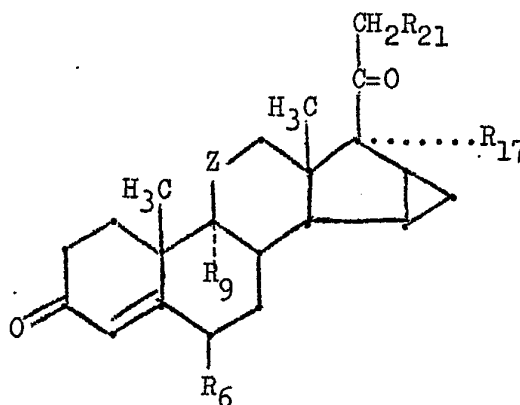
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES DE LA SERIE DEL PREGNANO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LAROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos esteroides de la fórmula general

5.



I

10.

POOR  
QUALITY



en la que  $R_6$  y  $R_9$  son, independientemente hidrógeno, flúor, cloro o bromo;  $R_{17}$  y  $R_{21}$  son, independientemente, hidroxilo o aciloxilo inferior; y Z es carbonilo o beta-hidroximetileno, y a sus derivados 1,2-dehidro.

5. Un grupo aciloxílico se define <sup>como</sup> el radical de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, arilalifático o aromático que contenga de 1 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de tales ácidos son el ácido fórmico, el ácido acético, 10. el ácido propiónico, el ácido pivalico, el ácido butírico, el ácido caprónico, el ácido enántico, el ácido oléico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido succínico, el ácido malónico, el ácido fumérico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido fenilacético y el ácido ciclohexilpropiónico.

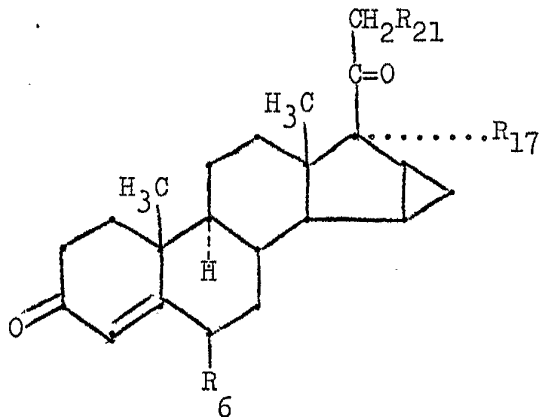
15. Compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en los que  $R_6$  y  $R_9$  son hidrógeno o flúor;  $R_{17}$  y  $R_{21}$  son hidroxilo o alcanoiloxilo de  $C_{1-6}$  y Z es beta-hidroximetileno.

20. Según este invento, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse por una diversidad de métodos, que comprenden

a) hidroxilar un compuesto de la fórmula



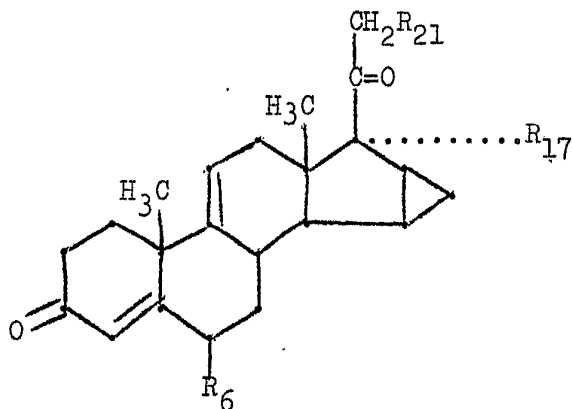
5.



II

- o un derivado 1,2-dehidro respectivo, en la posición II por medio de microorganismos o de sus enzimas;
10. o bien
- b) deshidrogenar un compuesto de la fórmula I en la posición 1,2;
- o bien
15. c) tratar un compuesto de la fórmula

20.



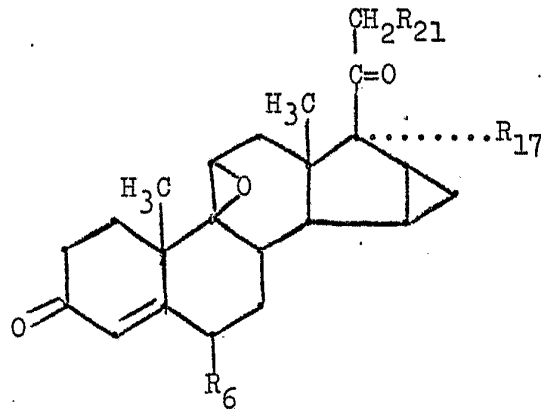
III

386503



o un derivado 1,2-dehidro respectivo, con ácido hipocloroso o hipobromoso;  
 o bien  
 d) tratar un compuesto de la fórmula

5.



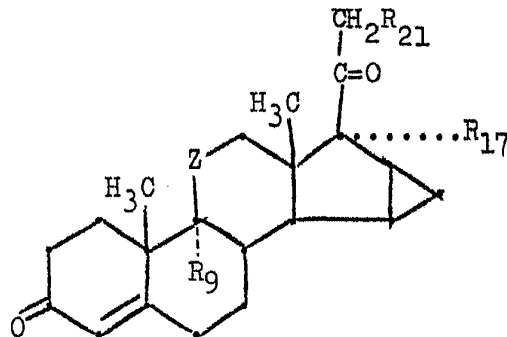
IV

10.

o un derivado 1,2-dehidro respectivo, con fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno;  
 o bien

e) tratar un compuesto de una de las fórmulas

15.



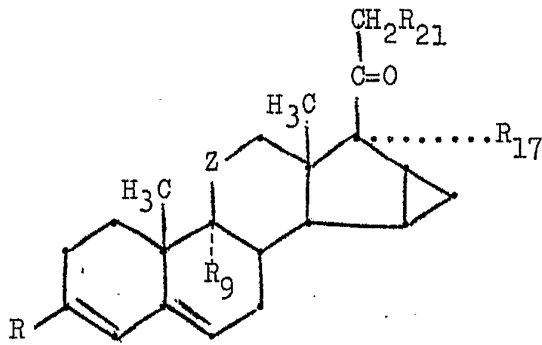
V

20.

386503



5.



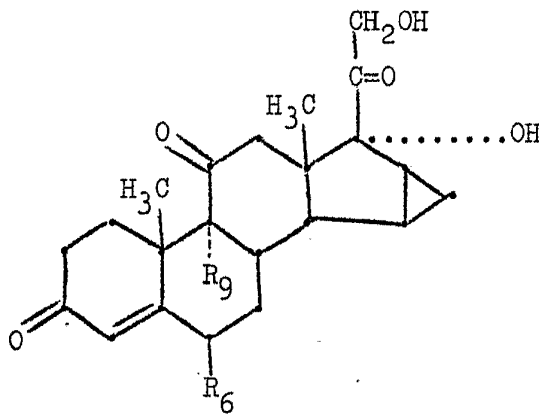
Va

con un agente fluorante, clorante o bromante;  
o bien

10.

f) acilar un compuesto de la fórmula

15.



VI

20.

o un derivado 1,2-dehidro respect vo;

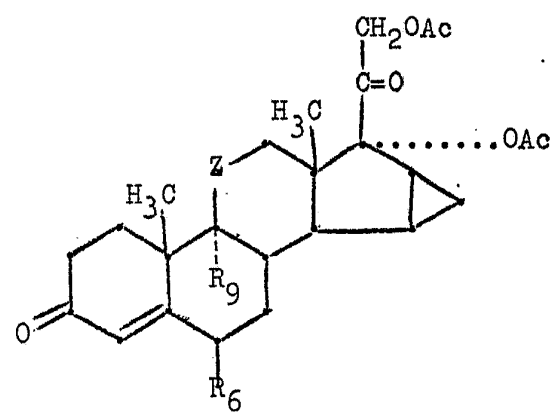
o bien

g) hidrolizar un grupo aciloxílico con un compuesto de  
la fórmula

38 6503



5.



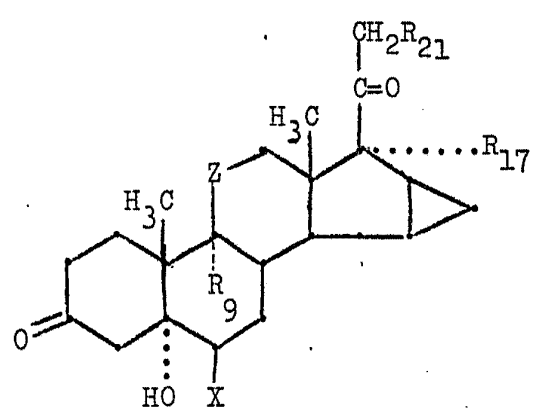
VII

o un derivado 1,2-dehidro respectivo;

o bien

10. h) deshidratar un compuesto de la fórmula

15.



VIII

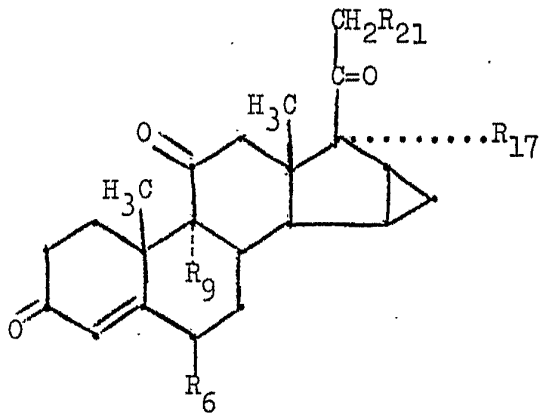
o bien

20. i) reducir el grupo 11-ceto de la fórmula

38 6503



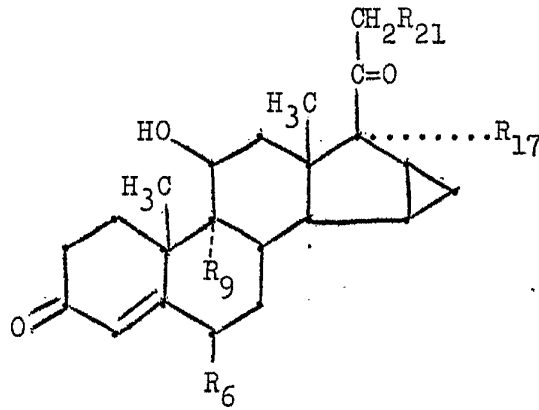
5.



IX

- o un derivado 1,2-dehidro respectivo, con protección intermedia de los grupos 3-ceto y 20-ceto, para formar un grupo 11-hidroxílico;
- o bien
- j) oxidar el grupo 11-hidroxílico en un compuesto de la fórmula

15.



X

20.

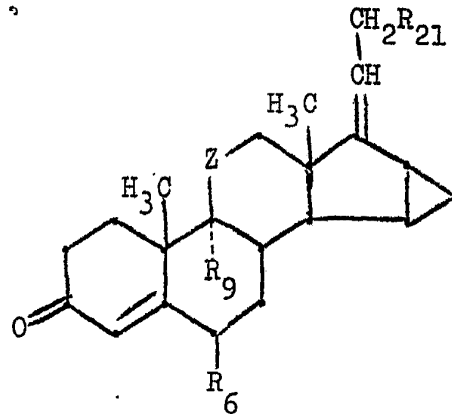


o en un derivado 1,2-dehidro respectivo, con protección inter-  
mediaria de un grupo 17-hidroxílico o 20-hidroxílico, si está  
presente, para formar un grupo 11-ceto;

o bien

5. k) oxidar el enlace doble 17(20) del esteroide de la fórmula

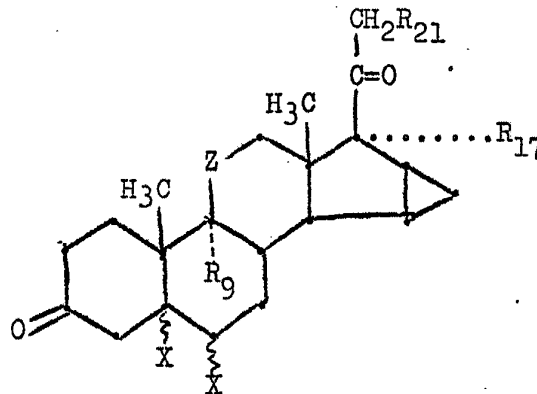
10.



XI

15. para formar una agrupación hidroxicetónica;  
o bien  
l) deshidrohalogenar un compuesto de la fórmula

20.



XII

25. (en las fórmulas anteriores, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>21</sub> y Z



tienen el mismo significado que ya se les ha atribuido, X es cloro o bromo, R es aciloxilo o alcoxilo y Ac es aciloxilo).

- La hidroxilación según la variante (a) del procedimiento puede valerse de procesos microbiológicos usados generalmente para introducir un grupo  $\beta$ -hidroxílico en los esteroides. Los microorganismos que pueden utilizarse son de las clases taxonómicas de los hongos y los esquizomicetos, en especial de las subclases asquizomicetos, ficomicetos, basidiomicetos y actinomicetales. La reacción puede efectuarse también utilizando mutantes, producidos física o químicamente, de estos microorganismos. Asimismo pueden usarse de manera ya conocida preparaciones de enzimas, sin células, de dichos microorganismos o mutantes.
5. La 1,3-deshidrogenación según la variante (b) del procedimiento puede llevarse a cabo, por ejemplo, por métodos microbiológicos conocidos o por técnicas de deshidratación química, empleando agentes de deshidratación tales como el pentóxido de yodo, el ácido peryódico, el dióxido de selenio, la 2,3-dicloro-5,6-dicianpbenzoquinona, el cloranilo o el tetraacetato de plomo, de manera ya conocida.
10. En la variante (c) del procedimiento, el ácido hipocloroso o hipobromoso se produce convenientemente por medio de una combinación de reactivos que genere dichos ácidos, como la combinación de N-bromoacetamida y un ácido fuerte o de N-cloro-
- 15.
- 20.
- 25.

38 6503



succinimida y un ácido fuerte.

5. La cloración (o bromación) de un esteroide de la fórmula V o Va puede efectuarse haciendo reaccionar el esteroide de partida con un agente clorante o bromante, como cloro o bromo elementales o una N-cloro(o bromo)imida como la N-cloro-succinimida. La fluoración se realiza convenientemente por medio de fluoruro de perclorilo.

10. La acilación de los grupos hidroxílicos de C-17 y C-21 de la variante (f) del procedimiento se efectúa por métodos corrientes. El grupo hidroxílico de C-21 puede acilarse por tratamiento con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, en presencia de una base como la piridina. El grupo hidroxílico de C-17 se acila convenientemente por tratamiento con un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido en presencia de un catalizador de ácido fuerte, como el ácido p-toluensulfónico.

20. El grupo acílico de C-17 o C-21 puede saponificarse, de acuerdo con la variante (g) del procedimiento, mediante tratamiento, por ejemplo, con carbonato potásico acuoso metanólico o solución de hidróxido potásico.

La deshidratación según la variante (h) del procedimiento puede realizarse por tratamiento con un ácido; por ejemplo, un ácido mineral como el ácido clorhídrico.

25. La reducción de un grupo 11-ceto de acuerdo con la variante (i) del procedimiento puede realizarse por procedimientos corrientes conocidos en la práctica, como por ejem-



- plo, reducción con un hidruro metálico complejo, como el hidruro de litio-aluminio, el borohidruro sódico, el hidruro de diisobutil-aluminio, etc. Antes de efectuar esta reducción, deben protegerse todos los demás grupos cetónicos que existan en el material de partida. Tal protección se realiza, por ejemplo, mediante formación de cetales en C-3 y C-20 por procedimientos corrientes, conocidos en la práctica. El grupo carbonílico de C-3 puede también protegerse convirtiéndolo en un éter enólico por procedimientos corrientes. Cuando  $R_{17}$  y  $R_{21}$  son ambos hidroxilo, el carbonilo de C-20 puede protegerse en forma de su derivado 17,20:20,21-bis-metilen-dioxílico.

- La variante (j) del procedimiento puede efectuarse por procedimientos de oxidación normales, conocidos en la práctica, como, por ejemplo, oxidación de ácido crómico con reactivo de Jones. Cuando  $R_{17}$  y/o  $R_{21}$  son hidroxilo, tales grupos hidroxílicos deben protegerse antes de la oxidación convirtiéndolos en sus ésteres; o, cuando  $R_{17}$  y  $R_{21}$  son ambos hidróxilo, puede formarse un derivado bis-metilendioxílico por la condensación normal con formaldehído.

- La oxidación del enlace doble 17(20) para formar la agrupación hidroxicetónica (variante k) puede realizarse, por ejemplo, utilizando agentes oxidantes como un peróxido de N-óxido de amina terciaria en butanol terciario/piridina, en presencia de cantidades catalíticas de tetróxido de ósmio.



Ejemplos de peróxidos de N-óxido de amina terciaria son, entre otros, el peróxido de N-óxido de N-metil-morfolina o el peróxido de óxido de trietilamina. Por otra parte, con agentes oxidantes como el tetróxido de ósmio o los permanganatos puede oxidarse para formar el 17,20-glicol y oxidarse todavía este último para formar la hidroxicetona con agentes oxidantes como el ácido crómico.

5. La deshidrohalogenación según la variante (1) del procedimiento puede efectuarse utilizando bases; por ejemplo, bases orgánicas, como la piridina.

10. Los materiales de partida necesarios en las variantes del procedimiento de este invento, siempre que no sean conocidos, pueden prepararse en analogía con los métodos conocidos en la práctica o que se describe a continuación para ciertos compuestos.

15. Los esteroides de este invento tienen actividad endocrina y son especialmente útiles como agentes antiinflamatorios. Por ejemplo, 3 mg de 11 beta,17alfa,21-trihidroxi-15,16beta-metilenpregna-1,4-dien-3,20-diona en administración oral y 10 mg de 11beta,17alfa,21-trihidroxi-15,16-beta-metilenpregn-4-en-3,20-diona en administración subcutánea, han mostrado efectos inhibidores de la granulación en la rata en la prueba de la pella de fieltro.

20. Los productos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los con-

25.



tengan en mezcla con materiales inertes de vehículo, aptos para aplicación enteral, parénteral subcutánea, como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceite vegetal, polialquilenglicol, vaselina, etc.

5. La dosis de los compuestos útiles de este invento debe ajustarse a las necesidades individuales; aunque se recomienda en el adulto una gama de dosificación de 5 mg por día a 30 mg por día para la aplicación enteral y de 10 mg por día a 100 mg por día para la aplicación tópica. Las dosis pueden administrarse en formas de dosificación unitarias o fraccionarias.

10. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Tales preparados pueden estar esterilizados y contener materiales suplementarios, como preservadores, estabilizadores, humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados pueden contener también otras materias de utilidad terapéutica.

20. En los ejemplos que siguen todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



386503

EJEMPLO 1

- Se incubó durante 8 días a 22° un cultivo de Coniothyrium hellebori Cooke y Massee CBS 159,58 en agar inclinado que contenía 5% de harina de avena y 2% de agar en agua
5. destilada. Con el cultivo anterior se inoculó un matraz de Erlenmeyer provisto de deflector y que contenía 100 cc de un terreno nutritivo con 2% de sacarosa, 0,3% de extracto de levadura, 0,1% de nitrato sódico, 0,1% de glicina, 0,1% de fosfato potásico primario, 0,05% de heptahidrato de sulfato
  10. magnésico, 0,05% de cloruro potásico y 0,001% de heptahidrato de sulfato ferroso en agua destilada. El terreno se esterilizó antes de la inoculación, y después de la esterilización el pH fue de 5,1 aproximadamente. Este cultivo sacudido se incubó a 22° por 40 horas.
  15. Se esterilizó un pequeño fermentador con 8 litros de terreno nutritivo de la misma composición que el utilizado para el cultivo sacudido y se le inoculó con el contenido de un matraz sacudidor. La incubación se efectuó por 48 horas, con agitación y a 22°, mientras se ventilaba con 3 a 4 litros
  20. por minuto. Luego se añadió una solución de 17alfa,21-dihidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona en 120 cc de acetona y se siguió el progreso de la fermentación tomando partes alícuotas de la solución fermentativa, extrayéndolas

386503



con acetato de etilo y analizándoles por cromatografía de capa delgada. La fermentación terminó al cabo de unas 86 horas.

Se separaron del líquido sobrenadante las masas de micelio, por centrifugación de la mezcla fermentativa. Se

5. suspendió el micelio por dos veces en 1 litro de agua y se filtró. El caldo sobrenadante y las lavazas se extrajeron por tres veces con 5 litros de cloruro de metileno, durante 15 minutos cada vez. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron bajo presión reducida.
10. El extracto bruto así obtenido se cromatografió en 120 g de gel de sílice. Con benceno/acetona (4:1) se eluyó 11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-15, 16beta-metilen-pregn-4-en-3, 20-diona pura, que, después de cristalización en acetona, fundió a 219-221°,  $[\alpha]_D^{25} = +120^\circ$ ; UV:  $\epsilon_{240} = 16400$ .

15.

#### EJEMPLO 2

- Se inculó con Corynebacterium simplex ATTC 6946 un agar inclinado que contenía 0,15% de extracto de carne,
20. 0,6% de peptona, 0,3% de extracto de levadura y 2% de agar en agua del grifo y se le incubó por 2 días a 28°. Con este cultivo se inculó luego un matraz de Erlenmeyer provisto de un deflector y que contenía 100 cc de terreno nutritivo con 0,1% de extracto de levadura en tampón fosfato 1/15 molar
  25. (pH 7). Antes de la inoculación se esterilizó el terreno, y el cultivo sacudido se incubó por 24 horas a 28°.



- Con 2% del cultivo anterior se inocularon matraces de Erlenmeyer que contenian 100 cc de terreno nutritivo de la misma composición que los cultivos sacudidos. Se incubó por 24 horas a 28° en el sacudidor y luego se añadió una solución
5. de 25 mg/% de 11alfa,17beta,21-trihidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona en 1 cc de dimetilformamida. La fermentación se terminó al cabo de 15 horas. Se combinó el contenido del matraz sacudidor y se le extrajo cuatro veces con un volumen igual de acetato de etilo. Los extractos combinados
10. se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto bruto obtenido de 10 matraces sacudidores se cromatografió en 40 g de gel de sílice. Con benceno/acetona (3:1) se eluyó 11beta,17,21-trihidroxi-15,16beta-metilen-pregna-1,4-dien-3,20-diona pura, de punto de fusión
15. 176-180° (en acetona/hexano),  $\epsilon_{243} = 15300$ .

### EJEMPLO 3

- Se disolvieron en 100 cc de cloruro de metileno
20. 2,4 g de 21 acetoxi-9,11beta-epoxi-17alfa-hidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona y se trató la solución con 12 g de fluoruro de hidrógeno anhidro en 20 cc de tetrahidrofurano, a -60°. Se mantuvo la mezcla reaccional a -60° por una hora y luego a 0° por 24 horas. A continuación se la virtió en
25. solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo y se la



extrajo con cloruro de metileno. Se elaboró el extracto y el material así obtenido se calentó sobre un baño de vapor con 20 cc de piridina y 10 cc de anhídrido acético, por 30 minutos. Se evaporó la mezcla reaccional bajo presión

5. reducida y se cromatografió el residuo en una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con cloruro de metileno/acetona. Las fracciones que resultaron uniformes en el análisis por cromatografía de capa delgada se combinaron y se cristalizaron en acetona/hexano, lo que dió 21-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta,17alfa-10. -dihidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona,  $\epsilon_{239} = 15600$ .

El material de partida puede prepararse así:

- Se mantiene a la temperatura del ambiente por 16 horas una mezcla de 375 mg de 11beta,17alfa,21-trihidroxi-15. -15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona, 10 cc de piridina y 10 cc de anhídrido acético. Luego se evapora la mezcla bajo presión reducida, se recoge el residuo en tolueno y se vuelve a evaporar hasta sequedad. El 21-acetato bruto así obtenido se disuelve en 5 cc de dimetilformamida, se añaden 0,2 cc de 20. piridina y 0,2 cc de cloruro de metansulfonilo y se calienta la mezcla a 100° por 2 horas. Luego se la vierte en solución fría de bicarbonato sódico y se la extrae con cloruro de metileno/éter. La elaboración de los extractos orgánicos da un producto bruto, que se cromatografía en gel de sílice. De esta 25. manera se obtiene 21-acetoxi-17alfa-hidroxi-15,16beta-metilen-



-pregna-4,9(11)-dien-3,20-diona, de punto de fusión 220° (en acetona/hexano); UV:  $\epsilon_{239} = 17300$ .

A una solución de 3,98 g del dieno descrito antes en 80 cc de dioxano se añaden 3 cc de ácido perclórico 0,5-n  
5. y, en el curso de 30 minutos, 1,65 g de N-bromoacetamida en tres porciones. Se agita la mezcla reaccional por 5 horas y se la vierte en 2 cc de solución de bicarbonato sódico al 5%. después de la extracción con cloruro de metileno, se obtiene de los extractos 21-acetoxi-9alfa-bromo-11beta,17alfa-dihidroxi-  
10. -15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona.

La bromohidrina así obtenida se disuelve en 300 cc de acetona y se calienta la solución con 8 g de acetato sódico anhidro, por 7 horas y en reflujo. Se elimina el disolvente bajo presión reducida, se trata el residuo con agua y se ex-  
15. trae con cloruro de metileno. La elaboración de los extractos de 21-acetoxi-9,11beta-epoxi-17alfa-hidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona,  $\epsilon_{240} = 16300$ .

EJEMPLO 4

20.

Se trató con 0,15 cc de piridina una solución de 1,4 g de 21-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-  
-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona y 0,7 g de dióxido de selenio en 120 cc de butanol terciario y se la calentó en  
25. reflujo por 72 horas. Luego se filtró la solución reaccional,

386503



se evaporó el filtrado bajo presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo, se le lavó con solución de bicarbonato sódico y con agua y se le secó. El producto bruto obtenido por evaporación del disolvente se cromatografió en 50 g de gel de sílice, lo que dió 21-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-15,16beta-metilen-pregna-4,4-dien-3,20-diona, épsilon = 15500.  
238

EJEMPLO 5

10.

Se trató con 10 cc de ortoformiato de etilo y 300 mg de ácido p-toluensulfónico una solución de 5 g de 21-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-15,16-beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona en 100 cc de dioxano absoluto

15.

y se la mantuvo a la temperatura del ambiente por 2 horas. Se añadieron despacio 12 cc de piridina y 500 cc de agua helada y se extrajo con cloruro de metileno la mezcla resultante. Se lavaron los extractos con agua, hasta neutralidad, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron bajo presión reducida,

20.

a 40°. El éter enólico bruto así obtenido se disolvió en una mezcla de 100 cc de acetona y 30 cc de etanol, se trató la solución con 2 g de acetato potásico anhidro y luego se introdujo en un período de 3 horas fluoruro de perclorilo. Después de la elaboración de la mezcla reaccional, se cromatografió el producto bruto de la reacción (5,5 g) en 500 g de gel

25.



386503

- de sílice. El primer material eluido fue la 21-acetoxi-  
-6beta,9alfa-difluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-15,16beta-metilen-  
-pregn-4-en-3,20-diona,  $\epsilon_{234} = 13300$ . La elución conse-  
cutiva dio 21-acetoxi-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa-  
5. -dihidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona,  $\epsilon_{236} =$   
16000.

EJEMPLO 6

10. Por analogía con el Ejemplo 1, se hidroxiló 6alfa-  
-fluoro-17alfa,21-dihidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-  
-diona, para formar 6alfa-fluoro-11beta-17alfa,21-trihidroxi-  
-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona,  $\epsilon_{238} = 16100$ .  
El material de partida puede prepararse por el método  
15. siguiente:  
Se hace reaccionar 17alfa,21-dihidroxi-15,16beta-  
-metilen-pregn-4-en-3,20-diona con anhídrido acético/piridina,  
para formar 21-acetoxi-17alfa-hidroxi-15,16beta-metilen-pregn-  
-4-en-3,20-diona, de punto de fusión 237-239° (acetona/hexano),  
20.  $[\alpha]_D^{25} = +127^\circ$ ,  $\epsilon_{241} = 17000$ . Se mantiene a la tempe-  
ratura ambiente y en la oscuridad, por 2 horas, una mezcla de  
18,8 g de 21 acetoxi-17alfa-hidroxi-15,16beta-metilen-pregn-  
-4-en-3,20-diona, 18,8 cc de ortoformiato de etilo, 900 mg de  
ácido p-toluensulfúrico, 1,0 cc de metanol y 900 cc de dioxano.  
25. Se vierte la mezcla reaccional en solución de carbonato sódico



enfriada con hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en hexano/acetona (8:1) y se filtra la solución en 800 g de gel 5. de sílice. Se obtienen 16,8 g de 21-acetoxi-17alfa-hidroxi-3-metoxi-15,16beta-metilen-pregna-3,5-dien-20-ona cristalina, que se disuelve en 800 cc de acetona y 800 cc de dioxano. A esta solución se añade a 0<sup>o</sup> una solución de 8,3 g de acetato potásico en 250 cc de etanol. Se introduce a la mezcla reaccional agitada una corriente moderada de fluoruro de perclorilo, por un período de 3 horas, y a continuación se insufla durante 15 minutos gas argon, para eliminar el exceso de fluoruro de clorilo. Luego se vierte la mezcla reaccional en agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Se lava el extracto con 15. agua, hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice. La elución con éter isopropílico/metanol (98:2) da 21-acetoxi-6beta-fluoro-17alfa-hidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona, de punto de fusión 231-233<sup>o</sup>, épsilon<sub>235</sub> = 11800.

Prosiguiendo la elución, se obtiene 21-acetoxi-6alfa-fluoro-17alfa-hidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona pura, de punto de fusión 235-236<sup>o</sup>, épsilon<sub>237</sub> = 15200.

Se disuelve en 100 cc de metanol 1,0 g de la 21-acetoxi-6alfa-fluoro-17alfa-hidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-



- en-3,20-diona. Se añaden 1,5 g de carbonato sódico disueltos en 20 cc de agua y se agita la mezcla bajo argon por 4 horas. Luego se la vierte en salmuera y se la extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos proporcionan 6alfa-fluoro-
5. -17beta, 21-dihidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona.

EJEMPLO 7

- Por analogía con el Ejemplo 3, se hizo reaccionar
10. con fluoruro de hidrogeno 17,20;20,21-bis(metilendioxi)-9, 11beta-epoxi-pregn-4-en-3-ona, lo que dio 17,20;20,21-bis(metilendioxi)-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-pregn-4-en-3-ona.

- Se calentaron a 90°, por 2 horas, 0,85 g de 9alfa-
15. -fluoro-11beta-hidroxi-15,16beta-metilen-17,20;20,21-bis(metilendioxi)pregn-4-en-3-ona en 80 cc de ácido acético al 50%. Se virtió la mezcla en agua helada y se la extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con solución de hidrocarbonato sódico y con agua, se secaron y se evaporaron. La cromatografía del residuo en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetona (7:3) dio 9alfa-fluoro-11beta, 17alfa,21-
20. -trihidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona pura,  $\epsilon_{240} = 16300$ .

El material de partida puede prepararse por el método siguiente:

25. Se trata con una mezcla de 20 cc de solución acuosa de formaldehído al 37% y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado



- una solución de 1 g de 11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-15,16 beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona en 50 cc de cloroformo y se la agita a la temperatura del ambiente por una hora. Elaborando la fase orgánica y cromatografiando el residuo en gel de sílice
5. se obtiene 15,16beta-metilen-17,20;20,21-bis(metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregn-4-en-3-ona,  $\epsilon_{240} = 16500$ .
- 375 mg del compuesto bis-metilendioxilico así preparados se calientan a 100°, por 2 horas, con 5 cc de dimetilformamida, 0,25 cc de piridina y 0,2 cc de cloruro de metansulfonilo. Luego se vierte la mezcla reaccional en solución fría de bicarbonato sódico y se extrae la solución con cloruro de metileno/éter. La elaboración final del extracto orgánico da un
10. producto bruto, que se cromatografía en gel de sílice. De esta manera se obtiene 15,16beta-metilen-17,20;21-bis (metilendioxi)-pregna-4,9(11)-dien-3-ona,  $\epsilon_{239} = 17000$ .
15. A una solución de 4,0 g de la 15,16beta-metilen-17,20;20,21-bis(metilendioxi)-pregna-4,9(11)-dien-3-ona en 80 cc de dioxano se añaden 3,0 cc de ácido perclórico 0,5-n y se trata la solución en el curso de 30 minutos con 1,65 g
20. de N-bromoacetamida, en tres porciones. Se agita (por 5 horas más) y luego se vierte en 200 cc de una solución de bisulfito sódico al 5%. Se extrae el producto con cloruro de metileno y se elabora el extracto. Se obtiene así 9alfa-bromo-11beta-hidroxi-15,16beta-metilen-17,20;20,21-bis(metilendioxi)-pregn-
25. -4-en-3-ona, que puede usarse directamente para la etapa siguiente.

= 24 =



386503

6503

5. Se disuelve en 300 cc de acetona la bromhidrina así obtenida y se calienta la solución en reflujo, por 7 horas, con 8 g de acetato sódico anhidro. Se elimina la acetona, se trata el residuo con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se obtiene así 17,20;20,21-bis(metilendioxi)-9,11beta-epoxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3-ona,  $\epsilon_{239} = 16400$ .

EJEMPLO 8

10. A una solución de 3,0 g de 17alfa,21-diacetoxi-11beta-hidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona en 30 cc de piridina se añadió una mezcla de 3,1 g de trióxido de cromo y 30 cc de piridina. Se mantuvo la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 20 horas y luego se la virtó en agua helada y se la extrajo con acetato de etilo. La elaboración del extracto orgánico procediendo de la manera ordinaria dio 17alfa,21-diacetoxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,11,20-triona pura,  $\epsilon_{240} = 16100$ .

= . =

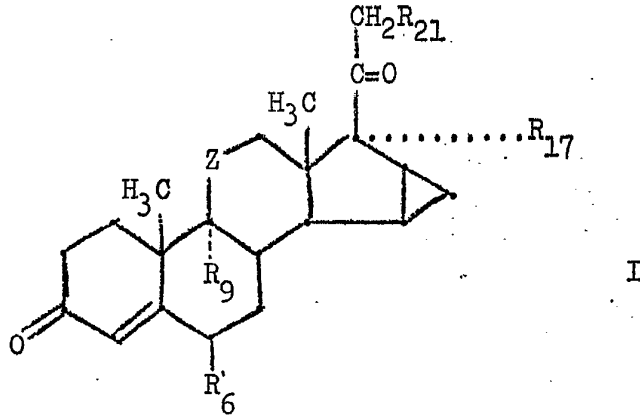
N O T A

20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 18831/69 del 17.12.69.

1. Un procedimiento para la preparación de esteroides de la serie del pregnano de la fórmula



5.



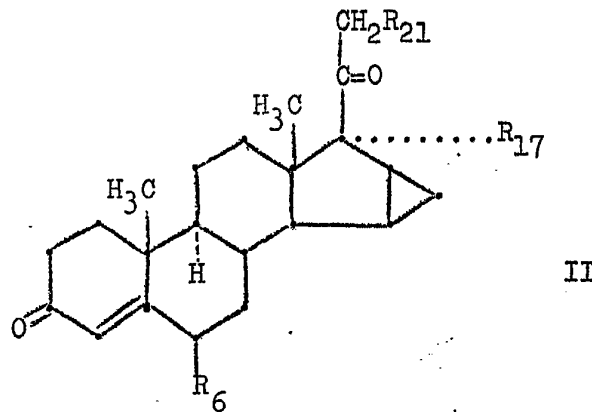
10.

en la que  $R_6$  y  $R_9$ , son independientemente, hidrógeno, fluor, cloro o bromo;  $R_{17}$  y  $R_{21}$  son independientemente, hidroxilo o aciloxilo inferior y  $Z$  es carbonilo o beta-hidroximetileno,

y sus derivados 1,2-dehidro, caracterizado por

a) hidroxilarse un compuesto de la fórmula

15.



20.

o un derivado 1,2-dehidro respectivo, en la posición 11 por medio de microorganismos o de sus enzimas, por medio de microorganismos de la clase hongos y esquizomicetos o de sus mu-



tantes o enzimas

o bien

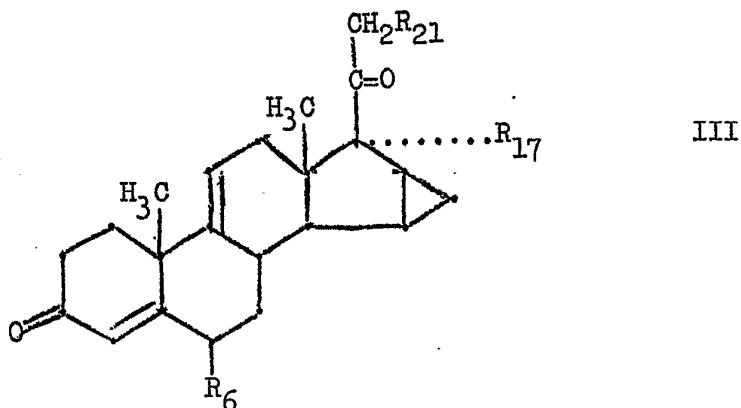
b) deshidrogenarse un compuesto de la fórmula I en la posición 1,2, por métodos microbiológicos o por deshidratantes químicos;

5.

o bien

c) tratarse un compuesto de la fórmula

10.



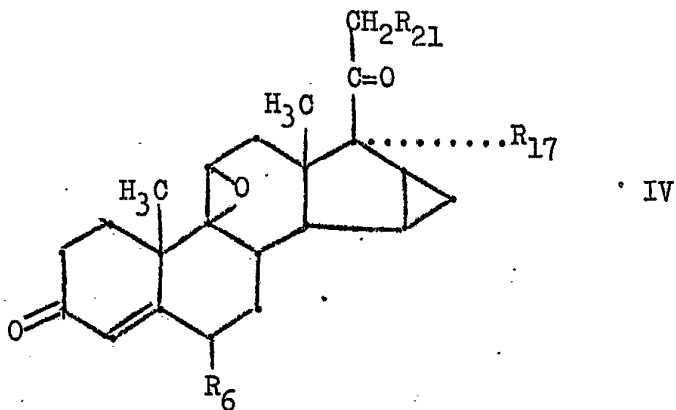
15.

o un derivado 1,2-dehidro respectivo, con ácido hipocloroso o hipobromoso, por medio de una combinación que genere dichos ácidos ;

o bien

d) tratarse un compuesto de la fórmula

20.



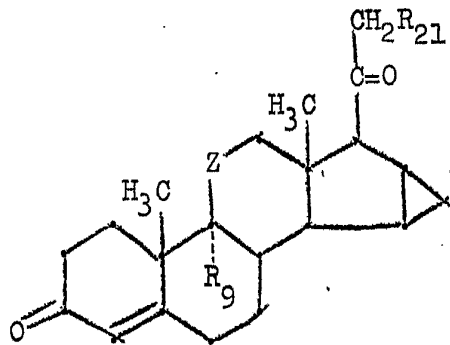
25.



o un derivado 1,2-dehidro respectivo , con fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno;  
o bien

e) tratarse un compuesto de una de las fórmulas

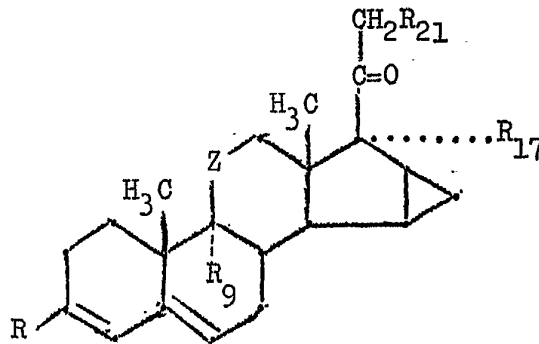
5.



V

10.

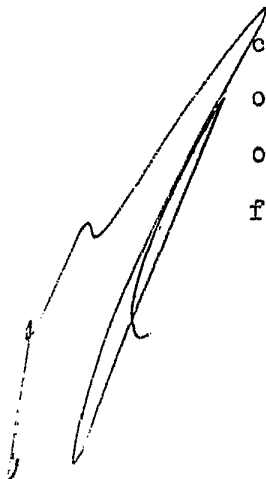
6

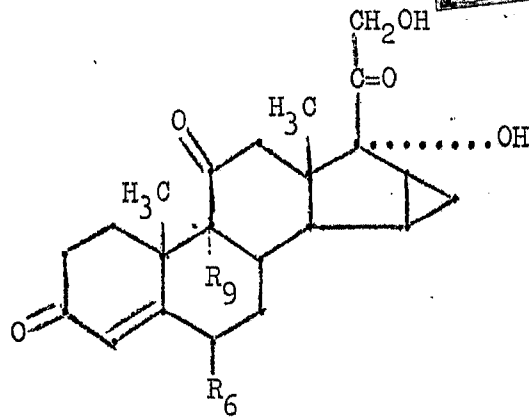


Va

15.

20. con un agente fluorante, tal como fluoruro de perclorilo, clorante o bromante, tal como cloro o bromo elementales, o una N-cloro (o bromo)imida;  
o bien  
f) acilarse un compuesto de la fórmula



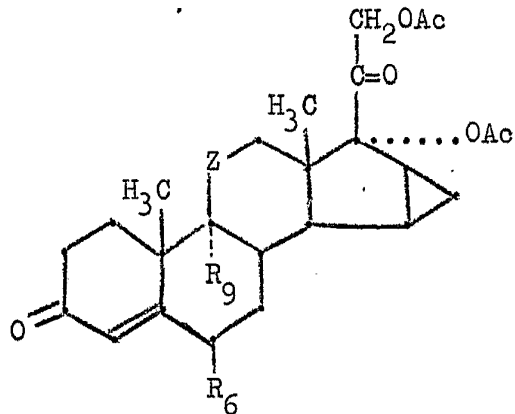


o un derivado 1,2-dehidro respectivo;

o bien

10. g) hidrolizarse un grupo aciloxílico con un compuesto de la fórmula

15.



20.

o un derivado 1,2-dehidro respectivo;

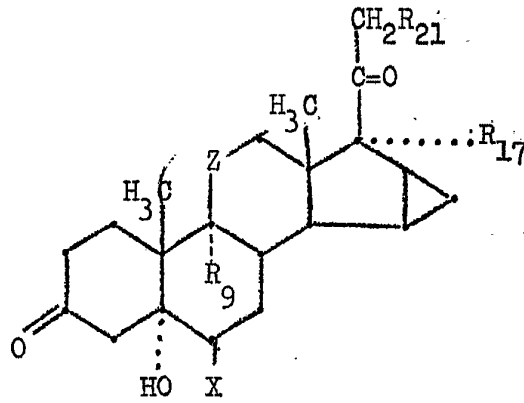
o bien

h) deshidratarse un compuesto de la fórmula

386503



5.



VIII

por tratamiento con un ácido, de preferencia mineral, como

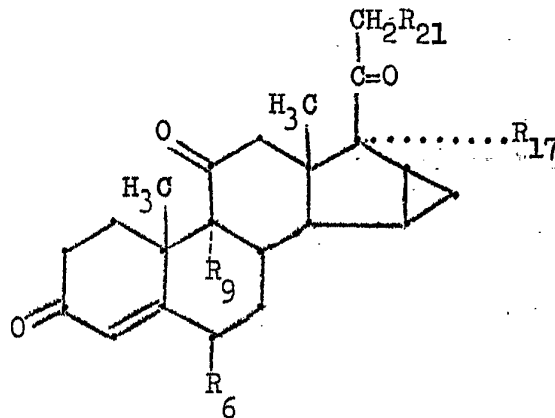
10.

el ácido clorhídrico;

o bien

i) reducirse el grupo 11-ceto de la fórmula

15.



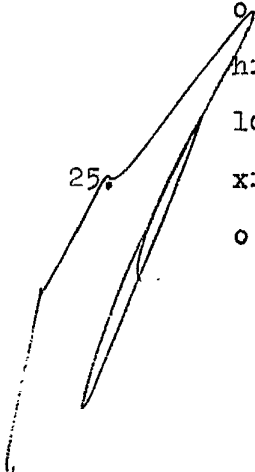
IX

20.

o un derivado 1,2-dehidro respectivo de preferencia con un hidruro metálico complejo, con protección intermedia de los grupos 3-ceto y 20-ceto, para formar un grupo 11-hidroxi;

25.

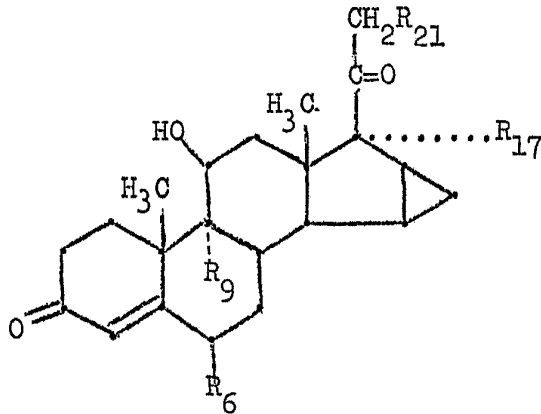
o bien





j) oxidarse el grupo 11-hidroxilico en un compuesto de la fórmula

5.



10.

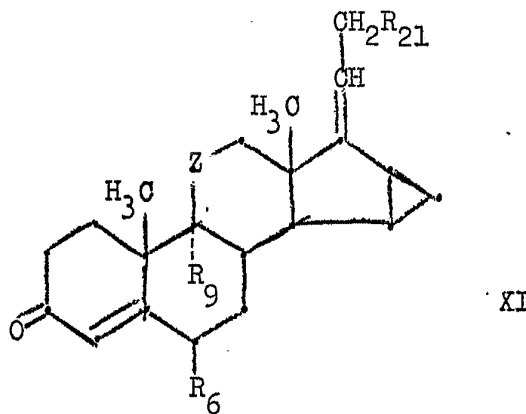
o/un derivado 1,2-dehidro respectivo de preferencia por tratamiento con reactivo Jones, con protección intermediaria de un grupo 17-hidroxilico o 20-hidroxilico, si está presente, para formar un grupo 11-ceto;

o bien

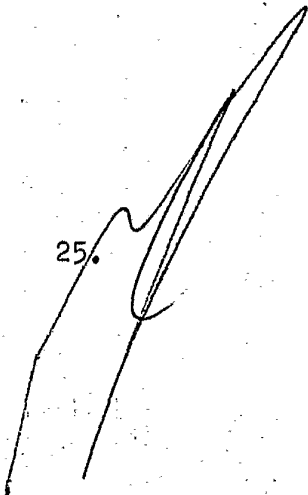
15.

k) oxidarse el enlace doble 17(20) del esteroide de la fórmula

20.



25.





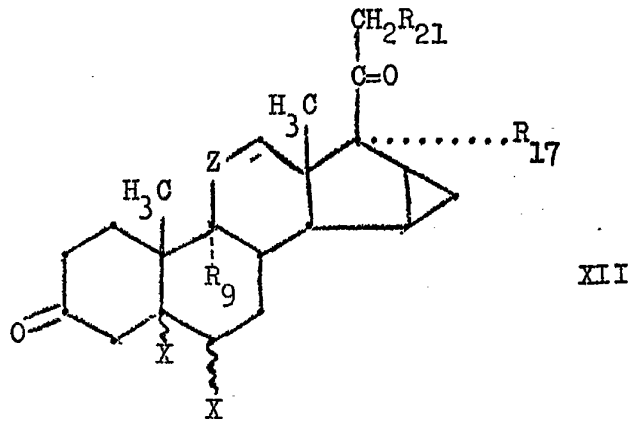
para formar una agrupación hidroxicetónica preferentemente con un peróxido de N-óxido de amina terciaria en butanol terciario/piridina en presencia de cantidades catalíticas de osmio;

5.

o bien

1) deshidrohalogenarse un compuesto de la fórmula

10.



15.

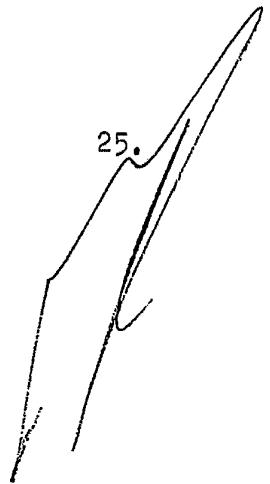
mediante bases de preferencia orgánicas, como la piridina.

(en las fórmulas anteriores,  $R_6$ ,  $R_9$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{21}$  y  $Z$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,  $X$  es cloro o bromo,  $R$  es aciloxilo o alcoxilo y  $Ac$  es aciloxilo).

20.

2. Un procedimiento como en la reivindicación 1, caracterizado en que en los compuestos de partida  $R_6$  y  $R_9$  son hidrógeno o flúor,  $R_{17}$  y  $R_{21}$  son hidroxilo o alcanciloxilo de  $C_{1-6}$ ,  $Z$  es beta-hidroximetileno y  $Ac$  es alcanciloxilo de  $C_{1-6}$ .

25.





3. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hidroxilarse 17alfa,21-dihidroxi-15,16beta-metilen-pregn-4-en-3,20-diona en la posición 11.

5.

4. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por deshidrogenarse 11beta,17alfa,21-trihidroxi-15,16beta-metilon-pregn-4-en-3,20-diona en la posición 1,2.

10.

5. Un procedimiento para la preparación de esteroides de la serie del pregnano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 32 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 de diciembre de 1970.

P. a.

~~JAIMESERN~~

Firmado: JOSE RODRIGUEZ