


387060

PATENTE DE INVENCION

Case 6932/E		
SOLICITANTE	AGI	
CLASIFICACION	C-61 K	
MARCAS	C	

Memoria Descriptiva **387060**
sobre:

Procedimiento para la obtención de
21-fluoresteroides de la serie pregna
no.

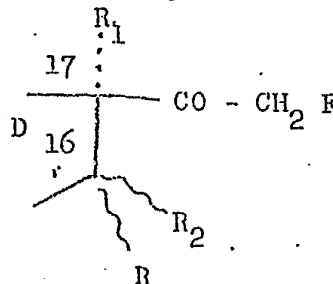
.....

Solicitante: CIBA-GEIGY AG., entidad suiza, residente en Basilea Suiza.

.....

El objeto de la presente invención es un nuevo procedimiento para la obtención de 21-fluoresteroides de la serie pregnano, especialmente de los compuestos de 21-fluor-20-oxo-pregano de la fórmula parcial

5.



387060

- 7 EN



donde R significa hidrógeno y R_1 y R_2 , en cada caso, significan hidrógeno o un resto hidrocarburo o R_1 junto con R un enlace doble, a partir de los correspondientes compuestos 20-oxo-pregnano insustituídos en 21.

5. Los esteroides de la serie pregnano, fluorados en la posición 21, especialmente los 21-fluor-20-oxo-pregnanos y sus derivados insaturados ya se conocen en gran número. Estos poseen, debido a sus propiedades farmacológicas, una gran importancia. Entre los procedimientos hasta ahora dados a conocer y generalmente empleados para su obtención es de mencionar en primer lugar la reacción de un compuesto 21-yodo-pregnano con fluoruro de plata, pudiéndose obtener los yoduros, a su vez, de los correspondientes ésteres reactivos de los 21-hidroxi-pregnanos, por ejemplo, de los 21-tosilatos, con yoduro sódico o mediante yodización de un derivado 21-alcoxalilo de un compuesto 20-oxo-pregnano o también por yodización de un éster Δ^{20} -20-enólico del correspondiente compuesto 20-oxo-pregnano mediante yodosuccinimida o, finalmente, por yodización de los compuestos 20-oxo-pregnano insustituídos en 21 con yodo y óxido cálcico. Debido a la relativa inestabilidad de los mencionados productos intermedios que contienen yodo, pueden resultar insatisfactorios estos procedimientos, especialmente al realizarlos en escala industrial.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Según la presente invención se pueden obtener los 21-fluor-esteroides de la serie pregnano del tipo arriba in-

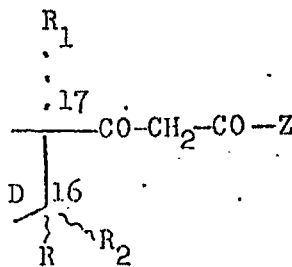
387060



dicado en forma cómoda y con buenos rendimientos de los compuestos de pregnano, insustituídos en 21, correspondientes.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque un esteroide de la siguiente fórmula parcial

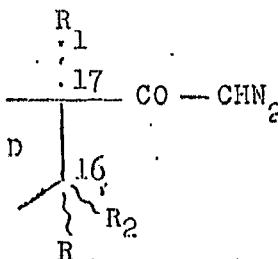
5.



10.

donde R significa hidrógeno y R₁ y R₂, en cada caso, significan hidrógeno o un resto hidrocarburo ó R₁ junto con R significa un enlace doble y Z significa hidrógeno o un grupo carboxilo esterizado, se hace reaccionar con un agente transmisor de grupos diazoicos, la 21-diazo-20-cetona obtenida, de fórmula parcial

15.



20.

se hace reaccionar con ácido fluorhídrico y, si se desea, en cualquier etapa arbitraria, los grupos hidroxí funcionalmente modificados se transforman en grupos hidroxí libres o los grupos hidroxí libres se modifican funcionalmente.

25.

Para la reacción según el presente procedimiento del esteroide de partida mencionado con un agente transmisor

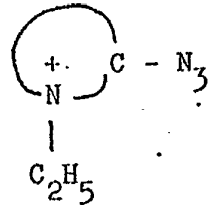


387060

de grupos diazoicos se emplean, en primer lugar, las sulfonilazidas, preferentemente las arilsulfonilazidas, tales como, por ejemplo, la p-tosilazida o p-carboxifenilsulfonilazida.

- 5. Además se pueden emplear también las sales azidínicas como agente transmisor de los grupos diazoicos. Como tales son de mencionar, por ejemplo, los tetra-fluorboratos de cationes del tipo

10.



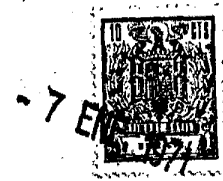
donde el anillo significa benzotiazol, benzimidazol, piridina o quinolina, especialmente el 3-etil-2-azido-benzotiazolio-fluorborato. Finalmente se pueden emplear como agentes transmisores de grupos diazoicos los ésteres de ácido nitrodiazoacético, por ejemplo, el nitrodiazoacetato de etilo.

15.

20.

Al emplear sulfonilazidas se efectua la reacción preferentemente en presencia de una base. Como bases entran en consideración, en primer lugar, las bases orgánicas fuertes, tales como trietilamina. Entre las bases inorgánicas preferentemente a emplear sea mencionado, por ejemplo, el anhídrido sódico. La reacción se efectúa en un disolvente orgánico adecuado, tal como un hidrocarburo, tal como benceno o tolueno o un hidrocarburo alifático clorado, por ejemplo, cloroformo, cloruro metilénico o cloruro etilénico, un éter,

25.



387060

tal como tetrahidrofurano o un amida o nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo, a temperaturas más bajas o a temperatura ambiente.

5. La reacción según el presente procedimiento con sales azidínicas se efectua, por el contrario, en medio ácido o neutro, por ejemplo, en solución acuoso-alcohólica o suspensión, a 0 - 80°.

10. Si se emplean ésteres de ácido nitrodiazoico como agentes transmisores de grupos diazoicos se emplea en la reacción, tal como en el caso de los sulfonilazidas, una base.

15. La reacción según la presente invención de la diazocetona de la fórmula parcial 2) de arriba con ácido fluorhídrico se efectua en un disolvente adecuado que sea inerte con relación a la función diazo, por ejemplo, un alcohol terciario, tal como alcohol terc,amílico, o un éter, tal como dietiléter, ó éteres cíclicos, tal como tetrahidrofurano o dioxano, especialmente, sin embargo, diisopropiléter. El esteroide-21-azida puede, a su vez, estar preferentemente disuelto en un disolvente inerte, tal como cloroformo, cloruro metilénico o cloruro etilénico.

20. Los productos de partida se pueden obtener en forma en si conocida. Se parte, por ejemplo, de los correspondientes compuestos 20-oxo-pregnano y estos se hacen reaccionar con ácido oxálico o bién ésteres de ácido fórmico, por ejemplo, en presencia de una base, por ejemplo, de un alcoholato de

25.



387060

metal alcalino.

- En los productos de partida pueden estar presentes, además de los sustituyentes mencionados, en las demás posiciones del armazón esteroide ulteriores sustituyentes arbitrarios, tales como restos hidrocarburo, átomos de halógeno, grupos hidroxil libres o funcionalmente modificados, tales como especialmente grupos hidroxil esterizados y eterizados. Los grupos hidroxil esterizados se derivan especialmente de los ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, con 1 - 15 átomos de carbono y son, por lo tanto, los restos acílicos del ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, de los ácidos butínicos, ácidos valéricos, tales como el ácido n-valérico, o ácido trimetilacético, de los ácidos capróticos, tales como el ácido β -trimetil-propiónico o del ácido dietilacético, de los ácidos cenántico, caprílico, pelargónico, caprílico, undecílico, por ejemplo, del ácido undecilénico, de los ácidos láurico, miristínico, palmitínico o estearico, por ejemplo, del ácido oleico, ácido ciclopropan-, -butan-, -pentan- y hexancarboxílicos, ácido ciclopropilmetancarboxílico, ácido ciclobutilmetancarboxílico, ácido ciclopentiletancarboxílico, ácido ciclohexiletancarboxílico, de los ácidos ciclohexil- o fenil-acéticos o -propiónicos, del ácido benzoico, de los ácidos fenoxialcánicos, tales como del ácido fenoxiacético, ácido p-cloro-fenoxiacético, ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético, ácido 4-terc.butilfenoxiacético, ácido 3-



387060

- fenoxipropiónico, ácido 4-fenoxi-butírico, del ácido furan-2-carboxílico, ácido 5-terc.butil-furan-2-carboxílico, 5-bromo-furan-2-carboxílico, del ácido nicotínico o del ácido isonicotínico. Además, entran también en consideración los
5. ácidos sulfónicos aromáticos monocíclicos y alifáticos inferiores, tales como el ácido metano-, etano-, benceno- ó p-toluenosulfónico, y también los ácidos inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico, los hidrácidos halogenados y en especial también los ácidos fosfóricos, por ejemplo, el ácido
10. orto- o metafosfórico.

- Grupos hidroxí eterizados son, por ejemplo, aquellos que se derivan de alcoholes alifáticos inferiores, tal como el alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, los alcoholes butílico o amílico, de alcoholes aralifáticos, especialmente de alcoholes monocíclicos,
15. arilalifáticos inferiores, tales como el alcohol bencílico, o de alcoholes heterocíclicos, especialmente del tetrahidropiranol o tetrahidrofuranol.

- Restos hidrocarburo son, especialmente, grupos alquilo, en primer lugar, grupos alquilo inferior, tales como el grupo metilo o etilo. Adicionalmente a un enlace doble en caso dado existente en la posición 16,17 pueden estar presentes ulteriores enlaces dobles, por ejemplo, en las posiciones 4,5; 5,6; 9,11 ó 11,12.
- 20.

25. En la realización del procedimiento de la presente invención se pueden liberar los grupos hidroxí esterizados

387060

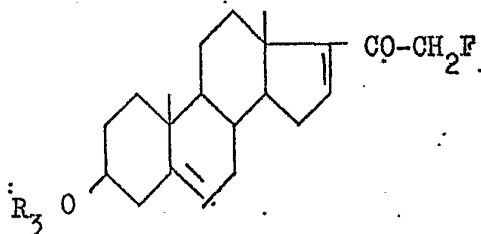


bajo condiciones alcalinas.

5. Por otra parte se pueden disociar en el tratamiento según el presente procedimiento de la 21-diazocetona con ácido fluorhídrico los grupos hidroxí eterizados, tales como un grupo tetrahidropiranioloxi. En los productos del presente procedimiento están por lo tanto, bajo circunstancias, los grupos hidroxí existentes esterizados o bien eterizados presentes como grupos hidroxí libres. Por otra parte se pueden

10. los grupos hidroxí funcionalmente modificados, tales como los grupos hidroxí esterizados o eterizados, si se desea, liberar en forma en si conocida en cualquier etapa o los grupos hidroxí se pueden, si se desea, esterizar o eterizar.

15. De los productos del presente procedimiento son de mencionar especialmente aquellos de la fórmula siguiente



20.

donde R_3 significa hidrógeno o un resto acilo orgánico, preferentemente con 1 - 15 átomos de carbono, especialmente un resto acilo alifático inferior, tal como acetilo, propionilo, butirilo o trimetilacetilo. Estos nuevos compuestos no

25. solo son de gran interés como importantes productos de partida para la obtención de los mas distintos esteroides fluorados, de las mas distintas eficacias farmacológicas, sino

387060



que también ellos tienen actividad farmacológica. Muestran una eficacia anti-virus, especialmente contra Herpes simplex en cultivos de tejidos.

5. Como productos intermedios son los nuevos 21-fluor-esteroides arriba mencionados especialmente adecuados para la obtención de compuestos de 21-fluor-pregnano con un grupo Δ^4 -3-oxo y en caso deseado un grupo 16,17-dihidroxi o un grupo 17-hidroxi- o aciloxi. Tales productos ya son conocidos y tienen gran importancia como gestagenos e inhibidores de la ovulación.
- 10.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

15.

La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para aplicación en la medicina humana y veterinaria que contengan las nuevas sustancias de eficacia farmacológica arriba descritas de la presente invención como sustancias activas junto con un excipiente farmacéutico. Como excipientes se emplean sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para administración enteral, por ejemplo, oral, parenteral o topical.

20.

25. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionan con los nuevos compuestos,

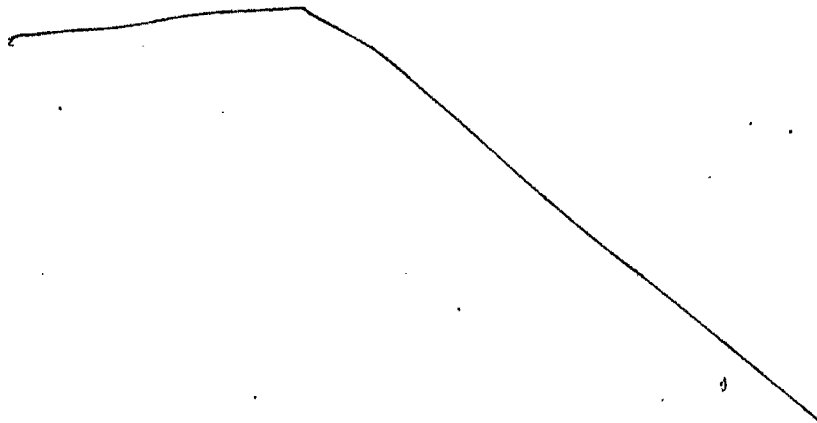


387060

- tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilenglicoles, vaselina, colestestina y otros excipientes medicinales 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, emulsiones, ungentos o cremas. En caso dado estaran los preparados farmacéuticos esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica y tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los nuevos compuestos pueden servir asimismo como productos de partida para la obtención de otros compuestos valiosos.
- 5.
- 10.
- 15.

Los compuestos de la presente solicitud se pueden emplear también como aditivos a los piensos.

- La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.
- 20.



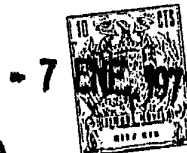


387060

Ejemplo 1

- A 60 g de metilato sódico en 3 l de benceno se agregan, bajo agitación, en corriente de nitrógeno, una solución de 250 g de oxalato de dimetilo en 500 cc de benceno enjuagando a continuación con 500 cc de benceno. Después de agitar durante 20 minutos a 10 - 15° se mezcla con una solución de 200 g de 3β-acetoxi-20-oxo- $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno en 4 l de benceno enjuagando ulteriormente con 1 l de benceno. Se deja reposar durante 4½ horas a 0-5° y después se agita durante 32 horas a temperatura ambiente. A continuación se agregan 232 cc de trietilamina y 330 g de p-toluenosulfonilazida enjuagando ulteriormente con 1 l de benceno. Después de 35 horas se vierte sobre 25 l de agua y se extrae una vez con 25 l y dos veces, cada vez con 15 l de cloroformo. Las fases orgánicas se lavan con 15 l de agua, se seca y a una temperatura del baño de 40° se evapora en vacío.

- El residuo cristalino se agita para su saponificación total del grupo 3-acetoxi durante 2½ horas con 10 l de alcohol terc, butílico y 2 l de lejía potásica 2-n en atmósfera de nitrógeno. Después se vierte sobre 25 l de agua y 10 l de solución saturada de sal común y se extrae varias veces con cloroformo. Las fases orgánicas se lavan con solución diluida de sal común, se seca y a una temperatura del baño de 40° se evapora en vacío, después de lo cual se agita



387060

5. el residuo con unos 1,5 l de éter. Después de enfriar, filtrar por succión y lavar con éter frío se obtiene el 3β -hidroxi-20-oxo-21-diazo- $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno en forma de cristalea amarillo claro que se descomponen a 178° .

10. Mediante cromatografía del residuo de la lejía madre en 1,2 kg de óxido de aluminio (actividad II) se puede obtener de las fracciones eluidas con la mezcla de tolueno-éster acético (4:1) una ulterior cantidad del mismo compuesto.

Ejemplo 2

15. A una suspensión de 30 g de 3β -hidroxi-20-oxo-21-diazo- $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno, obtenido según el ejemplo 1, en 1,5 l de cloroformo absoluto se agrega, bajo agitación y enfriamiento con una mezcla de hielo-sal común, una solución de 57 g de ácido fluorhídrico en 250 cc de isopropil-éter. 6 minutos más tarde se vacía bajo agitación en una solución de 500 g de acetato sódico en 1,5 l de agua y a continuación se mezcla con 850 cc de solución 2-n de sosa. Después de extraer varias veces con cloroformo se lavan las soluciones orgánicas con solución de bicarbonato sódico, se seca y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 20. 900 g de óxido de aluminio (actividad II) eluyéndose el 25. 3β -hidroxi-20-oxo-21-fluor- $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno con mezcla de tolueno-éster acético. Después de cristalizar en una mez-



387060

cla de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo funde el producto a 198,5 - 203,5°.

Ejemplo 3

5. A una suspensión de 33 g de 3 β -hidroxi-20-oxo-21-fluor- $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno, obtenido según el ejemplo 2, en 2,2 l de metanol se vierte bajo agitación y enfriamiento simultáneamente 66 cc de lejía sódica 4-n y 132 cc de agua oxigenada al 30 % con una velocidad de manera que la temperatura interior se mantenga siempre por debajo de 0°. Después de agitar durante 24 horas a 0° se vierte sobre 9 l de agua, después se succiona, se lava ulteriormente con agua y se seca en vacío. Se obtiene así el 3 β -hidroxi-16 α ,17 α -epoxi-20-oxo-21-fluor- Δ^5 -pregneno del p.f. 186 - 198°, que en esta pureza se emplea para la siguiente etapa. Un preparado disuelto y precipitado varias veces en mezcla de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo funde a 198,5 - 201°.
- 10.
- 15.
20. De una solución de 55,2 g del 3 β -hidroxi-16 α ,17 α -epoxi-20-oxo-21-fluor- Δ^5 -pregnen en bruto, arriba obtenido, en 3 l de tolueno y 600 cc de ciclohexanona se separan por destilación 300 cc bajo agitación en corriente de nitrógeno, después de lo cual se vierte en el plazo de 5 minutos una solución de 84 g de isopropilato de aluminio en 600 cc de tolueno. Después de hervir durante una hora bajo reflujo y agregar 300 cc de ácido acético glacial se vacía sobre
- 25.

387060



- 4 l de solución saturada de sal de seignette y se extrae varias veces con tolueno. Las partes insolubles se retiran por filtración empleando celita. Las soluciones orgánicas se lavan con solución saturada de sal de seignette y se evapora en vacío, retirando a continuación en alto vacío las partes de alto punto de ebullición a 80°.
5. El residuo se filtra en solución en cloruro metilénico a través de 900 g de óxido de aluminio lavando ulteriormente con tolueno y mezcla de tolueno-éster acético (9:1). Se obtiene así, por cristalización del residuo del filtrado evaporado en vacío en una mezcla de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo el 3,20-dioxo-16 α ,17 α -epoxi-21-fluor- Δ^4 -pregneno del p.f. 245 - 249°. Volviendo a disolver y precipitar se eleva el punto de fusión a 249,5 - 252°.
10. 2,32 g del 3,20-dioxo-16 α ,17 α -epoxi-21-fluor- Δ^4 -pregneno arriba obtenido y 23 cc de ácido acético glacial se mezclan, bajo agitación, con 23 cc de una solución al 10 % de ácido bromhídrico en ácido acético glacial. Después de breve tiempo se ha disuelto todo presentandose a continuación cristalización: La elaboración se efectua después de 30 minutos. Se vacía sobre una solución de 23 g de acetato sódico en 230 cc de agua y se extrae varias veces con cloruro metilénico. Las soluciones orgánicas se lavan con solución de bicarbonato sódico, se seca y se evapora en vacío.
15. Mediante cristalización en cloruro metilénico-éter se obtiene el 3,20-dioxo-16 β -bromo-17 α -hidroxi-21-fluor- Δ^4 -pregne-
- 20.
- 25.

387060



no, que funde, bajo descomposición, a 202 - 204°.

- Se hierve bajo reflujo una mezcla de 15,1 g del dioxo-3,20-16 β -bromo-17 α -hidroxi-21-fluor- Δ^4 -pregneno arriba descrito, 750 cc de benceno, 8,2 cc de glicol etilénico y
5. 326 mg de ácido p-toluenosulfónico durante 4 horas bajo agitación en corriente de nitrógeno y empleando un separador de agua. Después se vierte la solución enfriada, bajo agitación, en 750 cc de una solución de acetato sódico al 1 % en agua. Después de extraer varias veces con tolueno se
10. lavan las soluciones orgánicas con agua, se seca y se evapora en vacío, El residuo cristalino se hierve brevemente con éter, después se enfría, se separa por succión y se lava ulteriormente con éter frío. Se obtiene así el 3-etilen-dioxi-16 β -bromo-17 α -hidroxi-20-oxo-21-fluor- Δ^5 -pregneno, que funde a 190 - 195° bajo descomposición.
15. 12,63 g del 3-etilen-dioxi-16 β -bromo-17 α -hidroxi-20-oxo-21-fluor- Δ^5 -pregneno arriba descrito, 2,2 g de óxido de magnesio, 800 mg de paladio al 5 % sobre carbón y 400 cc de metanol se agitan en atmósfera de hidrógeno hasta
20. que no se reciba más hidrógeno. Después se separa por filtración del catalizador y óxido de magnesio y se vacía en agua. Después de sacudir varias veces con cloruro metilénico se lava con agua, se seca y se evapora en vacío. Disolviendo y precipitando el residuo en cloruro metilénico-éter
25. se obtiene el 3-etilendioxi-17 β -hidroxi-20-oxo-21-fluor- Δ^5 -pregneno.

387060



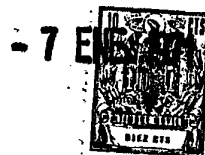
5. 1 g del cetal así obtenido se sumerge con 10 cc de ácido acético al 90 % durante 10 minutos, bajo corriente de nitrógeno, en un baño de 100°. Después se enfría y se vierte sobre agua. Después de extraer con cloruro metilénico, lavar con solución de bicarbonato sódico, secar y evaporar en vacío se recrystaliza en metanol con lo que se obtiene el conocido 3,20-dioxo-17 α -hidroxi-21-fluor- Δ^4 -pregneno del p.f. 229,5 - 234°.

10.

Ejemplo 4

15. Una mezcla de 600 mg de metilato sódico, 2,5 g de oxalato de dimetilo y 40 cc de benceno se agita durante 5 minutos a 5° en corriente de nitrógeno. Se mezcla entonces con una solución de 2 g de 3 β -acetoxi-20-oxo- Δ^5 -pregneno en 40 cc de benceno lavando ulteriormente con 10 cc de benceno. Después de agitar durante 3 horas a 6° y durante 21 horas a temperatura ambiente se agregan 2,32 cc de trietilamina y 20. 3,3 g de p-toluenosulfonilazida y se enjuaga ulteriormente con 10 cc de benceno. 48 horas más tarde se vacía en agua, se extrae con cloruro metilénico, se lava con agua, se seca y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 80 cc de metanol, se mezcla con lejía sódica 1-n en metanol y se deja 25. reposar durante 1½ horas en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.

Se vacía en agua, se extrae con cloruro metilénico.



387060

se lava con solución diluida de sal común, se seca y se evapora en vacío a una temperatura del baño de 30°.

5. Por cromatografía del residuo en 60 g de óxido de aluminio (actividad II) se obtiene de las fracciones eluidas con mezcla de tolueno-éster acético (4:1) el 3 β -hidroxi-20-oxo-21-diazo- Δ^5 -pregneno del p.f. 149 - 151° (descomposición).

10. 6,5 g del compuesto diazoico arriba obtenido se disuelven en 40 cc de cloruro metilénico y 80 cc de éter, después de los cual se mezcla bajo agitación y enfriamiento con una mezcla de hielo-sal común con 140 cc de una solución al 40 % de ácido fluorhídrico en éter. Después de agitar durante 40 minutos a -13° se vierte la mezcla en 6 l de solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae varias veces con cloruro metilénico. El residuo de las soluciones lavadas con agua, secadas y evaporadas en vacío se cromatografía en 195 g de óxido de aluminio (actividad II). De las fracciones eluidas con mezcla de tolueno-éster acético (9:1) se obtiene por cristalización en metileno cloruro-éter el 3 β -hidroxi-20-oxo-21-fluor- Δ^5 -pregneno del p.f. 174 - 178,5°.

NOTA

25. 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 una solicitud de patente presentada en Suiza con el nº 241/70 de 9 de Enero de 1970, accogiéndose por

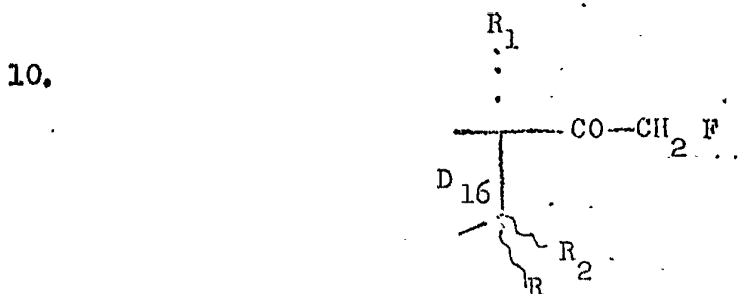
30.

387060

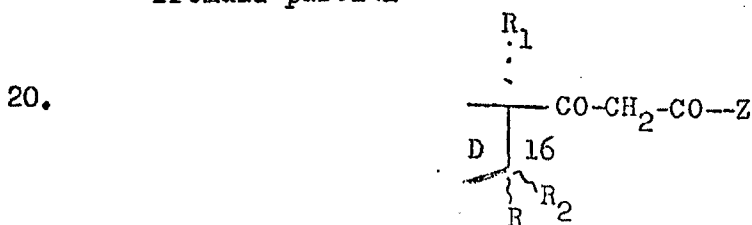


lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Inven-
 5. ción por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTEN-
 CION DE 21-FLUORESTEROIDES DE LA SERIE PREGNANO; caracterizán-
 dose por lo siguiente:

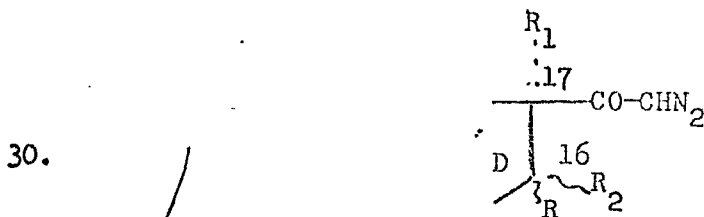
1.- Procedimiento para la obtención de 21-fluoreste-
 roides de la serie pregnano, de fórmula parcial



15. en la que R significa hidrógeno y R₁ y R₂, en cada caso, hi-
 drógeno o un resto hidrocarburo o R₁ junto con R es un enla-
 ce doble, caracterizado porque un esteroide de la siguiente
 fórmula parcial



25. donde R, R₁ y R₂ tienen el mismo significado y Z significa
 hidrógeno o un grupo carboxilo esterizado, se hace reaccionar
 con agentes transmisores de grupos diazoicos, la 21-diazo-
 20-cetona de fórmula parcial



Handwritten signature or mark.

387060



- obtenida, se hace reaccionar con ácido fluorhídrico y, si se desea, los grupos hidroxil funcionalmente modificados se transforman en cualquier etapa arbitraria, en grupos hidroxil libres o los grupos hidroxil libres se modifican funcionalmente.
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agentes transmisores de grupos diazoicos se emplean sulfonilazidas.
10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplean arilsulfonilazidas.
- 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque la reacción con el sulfonilazida se efectúa en presencia de una base.
15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se emplean bases orgánicas fuertes.
- 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se emplea trietilamina.
- 7.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se emplean bases inorgánicas.
20. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se emplea hidruro de sodio.
- 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 - 8, caracterizado porque la reacción se efectúa en un hidrocarburo, en un hidrocarburo alifático clorado, un éter, una amida o nitrilo.
25. 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque se emplea benceno o tolueno.
- 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 - 10, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura baja o a temperatura ambiente.
- 30.

hoy

387060



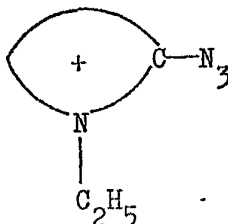
12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 - 11, caracterizado porque como sulfonilazida se emplea p-tosilazida.

5. 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 - 11, caracterizado porque como sulfonilazida se emplea la p-carboxifenilsulfonilazida.

10. 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean sales azidínicas como agente transmisor de grupos diazoicos y la reacción se efectúa en medio ácido o neutro.

15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque como sales azidínicas se transforman tetrafluorboratos de cationes del tipo

15.



donde el anillo significa benzotiazol, benzimidazol, piridina o quinolina.

20.

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 ó 15, caracterizado porque la reacción se efectúa en solución o suspensión acuoso-alcohólica.

25.

17.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente transmisor de grupos diazoicos se emplea éster de ácido nitrodiazoacético y la reacción se realiza en presencia de una base.

30.

18.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de una diazocetona obtenida se efectúa con ácido fluorhídrico en un disolvente que sea inorgánico.

1/1971

3870607

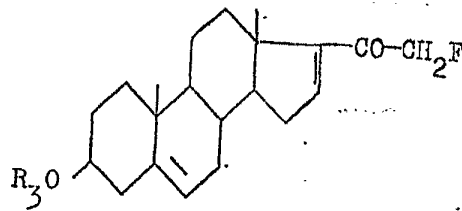


de para la función diazoica.

19.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque se emplea un éter.

5. 20.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 19, caracterizado porque se preparan los productos del presente procedimiento de fórmula

10.



en la que R_3 significa hidrógeno o un resto acilo orgánico con 1 - 15 átomos de carbono.

15. 21.- Procedimiento para la obtención de 21-fluores-teroides de la serie pregnano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 ENE. 1971
CIBA-GEIGY, AG.

J. GOMEZ ACEBO Y MODOY
Firmador F. Hernández Ruiz