

CONCEDIDA

440690

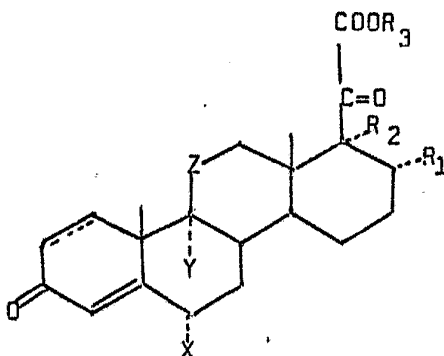
11 NOV. 1970

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en 1 Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14, (Alemania); por : "PROCE-
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMO-ES-
TEROIDES".

Int. Cl.: C07J//A61K

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos D-homo-esteroides farmacológicamente activos.

Los nuevos D-homo-esteroides obtenidos por el procedi-
miento objeto del invento están caracterizados por la fórmula
general I



(I)

en donde

el enlace ---- significa un enlace simple o un enlace doble;

X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metileno;

5 Y significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

Z significa un grupo metileno, un grupo carbonilo, un grupo β -hidroximetileno, un grupo β -alcanoiloximetileno, o caso de que Y represente un átomo de cloro, también significa un grupo β -fluorometileno o un grupo β -clorometileno;

10 R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcanoiloxi; y

15 R_3 significa un átomo de hidrógeno, el catión de una base fisiológicamente compatible o el radical de un alcohol fisiológicamente inocuo.

Como un grupo β -alcanoiloximetileno Z y un grupo alcanoiloxi R_2 deben entenderse preferiblemente un grupo que se deriva de un ácido *n*-alcancarboxílico con 1 a 8 átomos de carbono (tal como por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico o el ácido caproico).

Como un catión de una base R_3 fisiológicamente compatible deben entenderse los cationes sodio, potasio o amonio.

25 Como el radical de un alcohol R_3 fisiológicamente inocuo debe entenderse preferiblemente un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido, que posea 1 a 18 átomos de carbono. Este radical puede ser alifático o cicloalifático, saturado o

insaturado, sustituido o no sustituido.

Como sustituyentes posibles junto al grupo R_3 se mencionarán por ejemplo los siguientes:

5 Grupos alcoholo inferiores, tales como por ejemplo los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o ter-butilo; grupos arilo, tales como por ejemplo el grupo fenilo; grupos cicloalcoholo tales como por ejemplo los grupos ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo; grupos hidroxilo; grupos alcoxi inferiores, tales como por ejemplo los grupos metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi o ter.-butiloxi; un grupo carboxilo libre o esterificado y sus sales de sodio o de potasio; grupos amino y sus sales; o grupos mono-alcohol inferior-amino o di-alcohol inferior-amino, tales como por ejemplo los grupos metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino y/o butilamino y sus sales.

15 Como sales de los grupos amino, monoalcohol inferior-amino o di-alcohol inferior-amino entran en consideración preferiblemente los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, oxalatos, maleatos o tartratos de estos grupos.

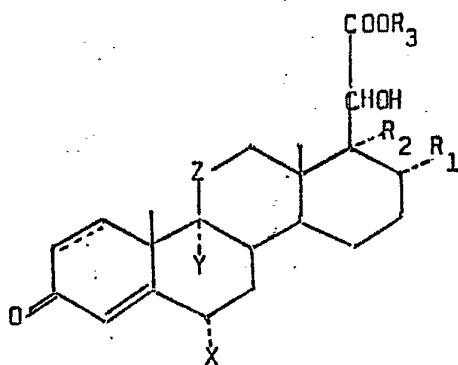
20 Preferiblemente, como el radical hidrocarbonado R_3 eventualmente sustituido debe entenderse un grupo que posea 1 a 12 átomos de carbono.

25 Como grupos R_3 se mencionarán a modo de ejemplo los siguientes:
los grupos metilo, carboximetilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-carboxietilo, propilo, alilo, ciclopropilmetilo, isopropilo, 3-hidroxipropilo, propinilo, 3-aminopropilo, butilo, sec.-butilo, ter.-butilo, butilo-(2),

ciclobutilo, pentilo, isopentilo, ter.-pentilo, 2-metilbutilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, ciclohex-2-enilo, ciclopentilmetilo, heptilo, bencilo, 2-feniletilo, octilo, bornilo, isobornilo, mentilo, nonilo, decilo, 3-fenil-propilo, 3-fenil-prop-2-enilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo y octadecilo.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los nuevos D-homo-esteroides está caracterizado:

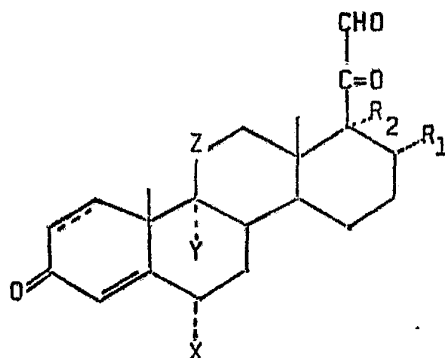
a) porque se oxida con óxidos de metales pesados oxidantes a un compuesto de la fórmula general II



(II)

10 en donde --- , X, Y, Z, R₁, R₂ y R₃ poseen los significados arriba mencionados; o

b) porque se oxida con óxidos de metales pesados oxidantes o con oxígeno del aire a un compuesto de la fórmula general III

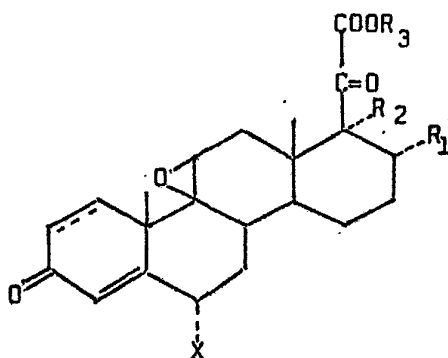


(III)

en donde , X, Y, Z, R₁ y R₂ poseen los mismos significados que en la fórmula I, o a los hidratos o acetales de estos aldehidos en presencia de un alcohol; o

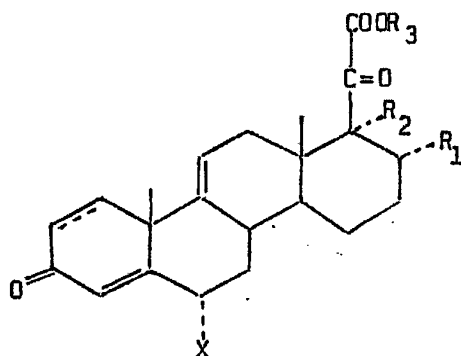
5 c) porque para la preparación de $\Delta^{1,4}$ -D-homo-esteroides de la fórmula general I se deshidrogenan los D-homo-esteroides saturados en la posición 1,2 de la fórmula I; o

10 d) porque para la preparación de D-homo-esteroides de la fórmula general I, en que Z tiene el significado de un grupo β -hidroximetileno e Y tiene el significado de un átomo de flúor o cloro, se abre el anillo de un epóxido de la fórmula general IV



(IV)

en donde --- , X, R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados arriba mencionados, con fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno; o e) porque para la preparación de D-homo-esteroides de la fórmula general I en que Y tiene el significado de un átomo de cloro, se hacen reaccionar por adición ácido hipocloroso, cloro, o flúo-
5 y cloro, con un compuesto de la fórmula general V



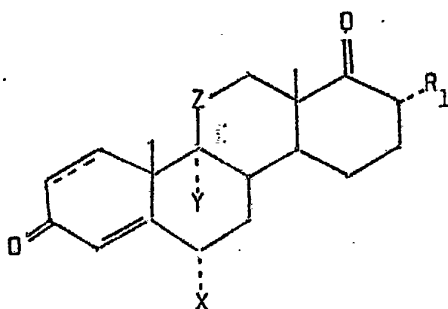
(V)

en donde --- , X, R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados antes mencionados
y en caso deseado el grupo hidroxilo presente en posición 11 se
10 oxida para formar un grupo ceto, y en caso deseado los ésteres de la fórmula general I se hacen reaccionar en presencia de catalizadores básicos con el alcohol a fin de cuentas deseado, o porque se les saponifica y en caso deseado se les esterifica de nuevo.

15 En la memoria de publicación alemana (DT-OS) 2.204.361 se describen derivados de ácido 20-oxo-pregnan-21-oico, que se diferencian de los D-homo-esteroides de la fórmula general I, en lo esencial, por el hecho de que no poseen ningún anillo D-homo. En esta memoria de publicación se describe que los deriva-
20 dos de ácido pregnanoico anteriormente conocidos se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de ácido 20-

-hidroxi-pregnan-21-oico, oxidando a éstos en un disolvente inerte con óxidos de metales pesados oxidantes, tales como óxido de manganeso tetravalente u óxido de plomo tetravalente. De la memoria descriptiva y de los ejemplos de realización de la memoria de publicación alemana 2.204.361 se puede deducir que en el caso del procedimiento de oxidación descrito en esta memoria no es necesario prestar atención al mantenimiento de las condiciones de reacción especiales.

Los nuevos D-homo-esteroides de la fórmula general I pueden ser preparados en principio también a partir de los correspondientes compuestos con agrupación 20-hidroxi de la fórmula general II, oxidando a éstos de acuerdo con la variante de procedimiento a), en un disolvente inerte, con óxidos de metales pesados oxidantes tales como óxido de manganeso tetravalente u óxido de plomo tetravalente. No obstante, en la realización de esta reacción es necesario procurar un control exacto de las condiciones de reacción, de modo que sólo se consuma la cantidad de agente oxidante necesaria para la reacción, ya que los D-homo-esteroides de la fórmula general I formados, a diferencia de los conocidos derivados de ácido pregnanoico, son la mayor parte de las veces poco estables en las condiciones de reacción utilizadas y pueden ser desdoblados por oxidación con mucha facilidad para formar compuestos de la fórmula general VI



(VI)

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante a) se puede llevar a cabo en los disolventes inertes que son utilizados usualmente en el caso de oxidaciones en la química de los esteroides. Disolventes apropiados son, por ejemplo: hidrocarburos, tales como ciclohexano, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno o clorobenceno; cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o acetofenona; o preferiblemente éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter; o bien alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol o ter.-butanol. El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo también en mezclas de los disolventes antes mencionados.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante a) se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando óxido de manganeso tetravalente u óxido de plomo tetravalente. Para esta variante del procedimiento se utiliza preferiblemente óxido de manganeso tetravalente activo, tal como es habitual en el caso de reacciones de oxidación en la química de los esteroides.

La realización de la reacción según la variante a) se

efectúa preferiblemente con una temperatura de reacción entre 0°C y 50°C.

Con el fin de garantizar que sólo se consuma la cantidad de óxido de manganeso tetravalente o de óxido de plomo tetravalente necesaria para la oxidación, es conveniente, en cada caso en un ensayo previo, tomar muestras de la mezcla de reacción a determinados intervalos cronológicos, investigar a éstas por análisis, por ejemplo mediante cromatografía en capa delgada, y determinar de este modo el tiempo óptimo de reacción. El tiempo óptimo de reacción depende grandemente de la estructura de los compuestos 20-hidroxiclicos empleados; normalmente, es de 5 a 30 minutos, si la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

Por otro lado, no obstante, también es posible determinar, mediante ensayos previos, la cantidad de óxido de plomo tetravalente o de óxido de manganeso tetravalente activo que es necesaria para la oxidación.

Las sustancias de partida de la variante de procedimiento a) pueden ser preparadas a partir de los correspondientes derivados de 21-hidroxi-20-oxo-pregnano. Para ello, se disuelve a éstos en un alcohol, se mezcla la solución con acetato de cobre divalente, y se la agita durante varios días a la temperatura ambiente. Luego, la mezcla es mezclada con amoníaco acuoso, se extrae por ejemplo con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se la seca y se la concentra en vacío. Se obtiene un producto bruto, que consta de una mezcla de los 20 α - y 20 β -hidroxiesteroides.

Esta mezcla puede ser desdoblada por cromatografía o

por cristalización fraccionada, o puede ser utilizada sin purificación adicional como sustancia de partida para el procedimiento según el invento de acuerdo con la variante a).

En principio es posible preparar los D-homo-esteroides de la fórmula general I a partir de compuestos de la fórmula general III, haciendo reaccionar a éstos en un alcohol con una cantidad, necesaria para la reacción, de una sal de metal pesado oxidante, tal como por ejemplo óxido de plata, óxido de plomo tetravalente, minio, óxido de vanadio pentavalente u óxido de manganeso tetravalente activo; no obstante, los rendimientos logrados en el caso de esta reacción en cuanto a producto deseado del procedimiento son en general extraordinariamente insatisfactorios. Sorprendentemente, se logran mejores rendimientos de productos del procedimiento si se oxidan los compuestos de la fórmula general III, o sus hidratos o hemiacetales, en un alcohol que contiene iones cianuro, tamponado a un valor de pH de 4 a 7, con oxígeno del aire o con óxido de manganeso tetravalente activo.

Los rendimientos pueden ser mejorados adicionalmente aún más si la oxidación se lleva a cabo en las condiciones antes mencionadas, en presencia de disolventes apróticos dipolares.

Esta forma de realización preferida de la variante de procedimiento b) se puede llevar a cabo por ejemplo del siguiente modo:

Para esta variante de procedimiento se utiliza oxígeno del aire u óxido de manganeso tetravalente activo, tal como se utiliza usualmente en reacciones de oxidación (L. F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis; John Wiley and Sons,

Inc. Nueva York, Londres, Sydney 1967, páginas 637 y siguientes).

Para esta variante del procedimiento se pueden utilizar en calidad de alcoholes, preferiblemente, alcoholes alifáticos o cicloalifáticos primarios o secundarios con 1 a 12 átomos de carbono, tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol, 5 hexanol, ciclohexanol, alcohol isopropílico, butanol, butan-2-ol, pentanol, alcohol bencílico u octanol.

Esta reacción se lleva a cabo utilizando iones cianuro como catalizador. Como reactivos que proporcionan iones cianuro se utilizan preferiblemente cianuros de metales alcalinos, tales como cianuro de sodio o cianuro de potasio. Preferiblemente, se utilizan de 0,01 moles a 10 moles y especialmente de 0,1 a 1,0 moles de cianuro por cada mol de compuesto III. Si en calidad de reactivos que proporcionan iones cianuro se utilizan cianuros 10 de metales alcalinos, la reacción se lleva a cabo añadiendo a la mezcla de reacción, de modo adicional, también la cantidad de ácidos minerales (tales como por ejemplo: ácido sulfúrico, ácido fosfórico o cloruro de hidrógeno), de ácidos sulfónicos (tal como ácido para-toluenosulfónico) o de ácidos carboxílicos 15 (tal como ácido fórmico o ácido acético), que se necesita para tamponar el cianuro de metal alcalino.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de disolventes apróticos dipolares. Disolventes apróticos dipolares apropiados son por ejemplo: dimetilformamida, N-metilacetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, 25 sulfolano, dimetilsulfona, hexametiltriamida de ácido fosfórico o cianuros de n-alcoholo con 1 a 5 átomos en el radical alcoholo, tal como por ejemplo acetonitrilo.

La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando, como disolvente, por cada gramo de compuesto III desde 2 ml hasta 200 ml de una mezcla que consta de 5% a 50% de alcohol inferior y 50% hasta 95% de disolvente aprótico dipolar.

5 El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de reacción entre -20°C y $+100^{\circ}\text{C}$ y preferiblemente a una temperatura de reacción entre 0°C y $+50^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción y de la selección de los participantes en la reacción; es, en promedio, en
10 el caso de la utilización de oxígeno del aire, de 5 a 120 minutos, y en el caso de la utilización de óxido de manganeso tetravalente activo, de 1 a 30 minutos.

Los compuestos de partida de la fórmula general III pueden ser preparados de manera en sí conocida, por ejemplo, ha-
15 ciendo reaccionar a la temperatura ambiente los correspondientes 21-hidroxiesteroides durante 20 a 120 minutos con acetato de cobre divalente y oxígeno del aire en un alcohol primario inferior con 1 a 4 átomos de carbono. En el caso de esta reacción resultan mezclas de los aldehidos libres y de sus hemiacetales, que pueden
20 ser utilizados sin purificación adicional como sustancias de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento.

El procedimiento según el invento de acuerdo con las variantes de procedimiento c), d) y e), así como las reacciones
25 ulteriores que se han de llevar a cabo en caso deseado, se pueden efectuar por ejemplo en las condiciones que se describen en la memoria de publicación alemana 2.264.003.

Los compuestos de partida para el procedimiento de

acuerdo con el invento son preparados de acuerdo con métodos que son conocidos en general para el técnico en la materia, y que se van a explicar con mayor detalle con ayuda de la ilustración de representantes típicos que se dan en los ejemplos siguientes.

5

Con ayuda del procedimiento de acuerdo con el invento se pueden preparar, por ejemplo, los siguientes D-homo-esteroides de la fórmula general I:

el ácido 11β -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

10

el ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

el ácido 6α -flúor- 11β -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

15

el ácido 6α -flúor- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

el ácido 9α -flúor- 11β -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

el ácido 9α -flúor- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

20

el ácido 9α -cloro- 11β -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

el ácido 9α -cloro- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

25

el ácido 11β -flúor- 9α -cloro-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

el ácido 11β -flúor- 9α -cloro- 17α -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

- el ácido 9 α ,11 β -dicloro-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α ,11 β -dicloro-17 α -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- 5 el ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-6 α ,17 α -dimetil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- 10 el ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α ,17 α -dimetil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- 15 el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- 20 el ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico; y
- 25 el ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico;

así como los ésteres metílico, etílico, aminoetílico, 2-metoxi-
etílico, propílico, propenílico, 3-hidroxi-propílico, isopropí-
lico, butílico, isobutílico, sec.-butílico, ter.-butílico, amili-
co, isoamílico, 2-metilbutílico, ciclopentílico, hexílico, ciclo-
5 hexílico, heptílico, bencílico, mentílico, octílico y decílico,
de estos ácidos.

Los nuevos D-homo-esteroides de la fórmula general I
son sustancias farmacológicamente activas, que se caracterizan
especialmente porque en el caso de administración por vía tópica
10 poseen una actividad antiinflamatoria pronunciada, mientras que
son prácticamente inactivas por vía sistémica. Además de ello,
estos D-homo-esteroides se caracterizan con frecuencia por un
rápido comienzo del efecto, una elevada intensidad del efecto y
una larga duración de dicho efecto, tienen una capacidad de re-
15 sorción favorable y en preparados galénicos poseen una estabili-
dad relativamente buena. Los D-homo-esteroides de la fórmula ge-
neral I son metabolizados en el cuerpo de modo diferente que los
conocidos corticoides activos como antiinflamatorios.

Los nuevos compuestos son apropiados, en combinación
20 con los excipientes usuales en la farmacia galénica, para el
tratamiento por vía local de dermatitis por contacto, eczemas
de los más diferentes tipos, neurodermatosis, eritrodermia, que-
maduras, Pruritus vulvae et ani, Rosácea, Erythematodes cutaneus,
Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus, y otras enfermeda-
25 des cutáneas similares.

La preparación de las especialidades medicamentosas
se efectúa de modo usual, transformando las sustancias activas

con aditivos apropiados en la forma de administración deseada, tal como por ejemplo soluciones, lociones, pomadas, cremas e emplastos. En los medicamentos formulados de este modo, la concentración de sustancia activa es dependiente de la forma de administración. En el caso de lociones y pomadas se utiliza preferiblemente una concentración de sustancia activa de 0,001 % a 1%.

Además de ello, los nuevos compuestos son apropiados, eventualmente en combinación con los agentes excipientes y sustancias auxiliares usuales, también de buena manera para la preparación de agentes para inhalación.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

Ejemplo 1.

a) A 45 g de virutas de magnesio en 1400 ml de éter absoluto se añaden gota a gota 130 ml de yoduro de metilo. Después de que se ha disuelto el magnesio, se añaden lentamente 2.500 ml de tetrahidrofurano absoluto y se destila, hasta que el producto destilado haya alcanzado un punto de ebullición de 55°C. Luego se enfría la mezcla a 20°C, se añaden 7 g de cloruro de cobre monovalente y una solución de 100 g de 3β-acetoxi-D-homo-5,17(17a)-dien-20-ona en 1.000 ml de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla se agita durante 40 minutos a 20°C.

A continuación se enfría la mezcla a 0°C, se incorporan gota a gota en la mezcla 230 ml de ácido sulfúrico 2 N y se la extrae a continuación con acetato de etilo. El extracto es lavado con solución de tiosulfato de sodio y con agua, es secado sobre sulfato de sodio y concentrado en vacío.

El residuo obtenido de este modo se mezcla, calentando,

con 300 ml de piridina y 150 ml de anhídrido de ácido acético y la solución obtenida se deja reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se vierte la mezcla en hielo/agua, el producto precipitado se filtra con succión y se disuelve en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada con ácido sulfúrico diluido y con agua, es concentrada en vacío, y el residuo es recristalizado en cloruro de metileno-acetato de etilo. Se obtienen 75,6 g de 3 β -acetoxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 212-213°C.

5
10
15
20
b) 30 g de 3 β -acetoxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona son mezclados con 300 ml de ácido acético glacial y calentados a 40-45°C. Luego se incorpora gota a gota en la mezcla, en el espacio de 10 minutos, una solución de 7,9 ml de bromo en 60 ml de ácido acético glacial. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se la vierte en solución de acetato de potasio enfriada con hielo, el producto precipitado se filtra con succión, éste se disuelve en acetato de etilo, la fase en acetato de etilo se lava con agua, se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío a una temperatura del baño de 40°C y se obtiene la 5,6,21-tribromo-3 β -acetoxi-17 α -metil-D-homo-pregnan-20-ona como producto bruto.

25
c) El producto bruto obtenido de este modo es mezclado con 800 ml de acetona y 80 g de yoduro de sodio y es agitado a 20°C en la oscuridad durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se mezcla con solución de tiosulfato de sodio enfriada con hielo, se aísla por filtración el yoduro separado, se le disuelve en acetato de etilo, la fase en acetato de etilo se lava con agua y se la concentra en vacío.

d) El residuo así obtenido es disuelto en 420 ml de dimetilformamida, es mezclado con 24 ml de ácido acético glacial y con 42 ml de trietilamina y es agitado a 110°C bajo nitrógeno durante 4,5 horas. A continuación se deja enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se la vierte en solución de cloruro de sodio enfriada con hielo, se separa por filtración el producto precipitado, y se le disuelve en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, concentrada en vacío y el residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice. Se obtienen 19,5 g de 3 β ,21-diacetoxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona, que después de recristalización en éter-pentano funde a 135,5 - 137,5°C.

e) 24,4 g de 3 β ,21-diacetoxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona son disueltos en 250 ml de cloruro de metileno, mezclados con 250 ml de solución metanólica al 1% de hidróxido de potasio, y calentados a reflujo durante 25 minutos. Luego se añaden a la mezcla de reacción 3 ml de ácido acético glacial, se les concentra en vacío, el residuo se recoge en tetrahidrofurano y la solución obtenida se concentra en vacío. El residuo es recristalizado en acetona y se obtienen 15,8 g de 3 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 198-202°C.

f) 11,7 g de 3 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona son mezclados con 150 ml de dimetilformamida, 20 ml de anhídrido de ácido acético y 1,1 g de diacetato de plomo y son agitados a la temperatura ambiente durante 90 minutos. Luego se vierte la mezcla en solución de cloruro de sodio enfriada con

hielo, se filtra con succión el producto separado y se le disuelve en cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno es lavado con agua, secado y concentrado en vacío. El producto obtenido es recristalizado en cloruro de metileno-diisopropil-éter, y se obtienen 11,6 g de 3 β -hidroxi-21-acetoxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 188,5-191°C.

g) 20,5 g de 3 β -hidroxi-21-acetoxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona son mezclados con 500 ml de tolueno y 20 ml de ciclohexanona, y son calentados a ebullición hasta que se hayan separado por destilación algunos mililitros. Luego se añade a la mezcla una solución de 4,4 g de isopropilato de aluminio en 50 ml de tolueno, la mezcla se calienta durante una hora más con una intensidad tal que siempre se separe por destilación algo de disolvente.

Se deja enfriar la mezcla de reacción, se la diluye con acetato de etilo, la fase en acetato de etilo se lava con ácido sulfúrico 1 N y con agua, y se la concentra en vacío. El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, es recristalizado en acetona-hexano, y se obtienen 15,7 g de 21-acetoxi-17 α -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 200,5-202°C.

h) Un matraz Erlenmeyer de 2 litros, que contiene 500ml de una solución nutritiva esterilizada en un autoclave a 120°C durante 30 minutos, a base de 1% de líquido de maceración de maíz, 1% de polvo de soja y 0,005% de aceite de soja, ajustada a pH 6,2, es inoculado con un cultivo liofilizado de *Curvularia lunata* (NRRL 2380) y se agita sobre un agitador rotatorio a 30°C

durante 72 horas. Con este cultivo previo se inocula luego un fermentador de 20 litros a base de acero inoxidable, que contiene 15 litros de un medio esterilizado a 121°C y 1,1 atmósferas manométricas, a base de 1% de líquido de maceración de maíz, 0,5% de glucosa y 0,005% de aceite de soja, ajustada a pH 6,2. Con adición de Silicon SH como agente antiespumante se germina a 29°C durante 24 horas bajo aireación (10 litros/minuto), a 0,7 atmósferas manométricas de presión y con agitación (220 vueltas por minuto). 1 litro del caldo de cultivo es transferido en condiciones estériles a 14 litros de un medio, esterilizado como arriba se menciona, a base de 1% de líquido de maceración de maíz, 1,25% de polvo de soja y 0,005% de aceite de soja, y es cultivado en las mismas condiciones. Después de 6 horas se añade una solución de 3 g de 21-acetoxi-17 α -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 150 ml de dimetilformamida.

Después de un tiempo de contacto de 23 horas, el contenido del fermentador es extraído por agitación dos veces, cada vez con 10 litros de metilisobutilcetona, y el extracto es concentrado por evaporación en vacío a una temperatura del baño de 50°C. El residuo, para la eliminación del aceite de silicona, es lavado varias veces con hexano y es recristalizado en acetato de etilo con adición de carbón activo, obteniéndose 608 mg de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona pura, de punto de fusión 200,3°C.

i) Un matraz Erlenmeyer de 2 litros, que contiene 500 ml de una solución nutritiva esterilizada en un autoclave a 120°C durante 30 minutos, a base de 1,5% de peptona, 1,2% de lí-

quido de maceración de maíz y 0,2% de $MgSO_4$, ajustada a pH 6,5, es inoculado con un cultivo liofilizado de *Bacillus lentus* (ATCC 13.805) y se agita durante 24 horas a 30°C. Con este cultivo previo se inocular luego un fermentador de 20 litros a base de acero inoxidable, que contiene 15 litros de un medio nutritivo líquido esterilizado a 121°C y 1,1 atmósferas manométricas a base de 0,2% de extracto de levadura, 1% de líquido de maceración de maíz y 0,1% de glucosa, ajustado a pH 7,0. Con adición de Silicon SH como agente antiespumante se germina a 29°C con aireación y agitación. Después de una fase de crecimiento de 6 horas se añade una solución de 3 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-4-pragen-3,20-diona en 150 ml de dimetilformamida.

Después de un tiempo de contacto de 15 horas, el contenido del fermentador es extraído dos veces, cada vez con 10 litros de metilisobutilcetona, y el extracto es concentrado por evaporación en vacío. El residuo, para la eliminación del aceite de silicona, es lavado con hexano y recristalizado en acetona/diisopropiléter en presencia de carbón activo, y se obtienen 2,2 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 159°C.

j) 1 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 250 ml de metanol y 300 mg de acetato de cobre divalente, y son agitados durante 30 minutos haciendo pasar aire a su través. Luego se diluye la mezcla con cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno se lava con solución de cloruro de amonio y con agua, se la concentra en vacío, y se obtienen 1,1 g de 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-

-homo-1,4-pregnadien-21-al en forma de producto bruto.

5 k) El aldehído preparado de este modo es disuelto en 50 ml de metanol, es mezclado con 160 mg de cianuro de potasio, 1 ml de ácido acético glacial y 2 g de óxido de manganeso tetra-
10 ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico depunto de fusión 172-174°C (en hexano-acetona).

Ejemplo 2.

15 a) Un matraz Erlenmeyer de 2 litros, que contiene 500 ml de una solución nutritiva esterilizada en un autoclave a 120°C durante 30 minutos, a base de 1% de líquido de maceración de maíz, 1% de polvo de soja y 0,005% de aceite de soja, ajustada a pH 6,2, es inoculado con un cultivo liofilizado de Curvularia lunata (NRRL 2300) y se agita durante 72 horas a 30°C sobre un
20 agitador rotatorio. Con este cultivo previo se inocula luego un fermentador de 20 litros, que contiene 15 litros de un medio esterilizado a 121°C y 1,1 atmósferas manométricas, a base de 1% de líquido de maceración de maíz, 0,5% de glucosa y 0,005% de aceite de soja, ajustado a pH 6,2. Con adición de Silicon SH como agente antiespumante se germina a 29°C con aireación (10
25 litros/minuto), a una presión de 0,7 atmósferas manométricas y con agitación (220 vueltas por minuto) durante 24 horas. 1 litro del caldo de cultivo es transferido en condiciones estériles a

14 litros de un medio esterilizado tal como antes se indica, a base de 1% de líquido de maceración de maíz, 1,25% de polvo de soja y 0,005% de aceite de soja, y es cultivado en las mismas condiciones. Después de 6 horas se añade una solución de 6 g de 21-acetoxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 300 ml de dimetilsulfóxido.

Después de un tiempo de contacto de 44 horas el contenido del fermentador es extraído por agitación dos veces, cada vez con 10 litros de metilisobutilcetona, y el extracto es concentrado por evaporación en vacío a una temperatura del baño de 50°C. El residuo, para la eliminación del aceite de silicona, es lavado de nuevo con hexano y, por digestión mediante acetona/isopropiléter, es transformado en un producto bruto cristalino (3,1g), que en esta forma es empleado para la subsiguiente deshidrogenación.

Una muestra del producto bruto fue recristalizada en acetona/éter para formar la 11 β ,21-dihidroxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 188/191-195°C.

b) Un matraz Erlenmeyer de 2 litros, que contiene 500 ml de una solución nutritiva esterilizada en un autoclave a 120°C durante 30 minutos, a base de 1,5% de peptona, 1,2% de líquido de maceración de maíz y 0,2% de MgSO₄, ajustada a pH 6,5, es inoculado con un cultivo liofilizado de Bacillus lentus (ATCC 13.805) y es agitado a 30°C durante 24 horas. Con este cultivo previo se inocular luego un fermentador de 20 litros, que contiene 15 litros de un medio nutricio líquido esterilizado a 121°C y 1,1 atmósferas manométricas, a base de 0,2% de extracto de levadura,

1% de líquido de maceración de maíz, y 0,1% de glucosa, ajustado a pH 7,0. Con adición de Silicon SH como agente antiespumante se germina a 29°C bajo aireación y agitación. Después de una fase de crecimiento de 6 horas se añade una solución de 6 g de 11 β ,21-dihidroxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 100 ml de dimetilformamida.

Después de un tiempo de contacto de 42 horas, el contenido del fermentador es extraído dos veces cada vez con 10 litros de metilisobutilcetona y el extracto es concentrado por evaporación en vacío. El residuo, para la eliminación del aceite de silicona, es lavado con hexano y después de tratamiento con carbón activo en solución metanólica es recristalizado dos veces en acetona/éter, para formar 3 g de 11 β ,21-dihidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 170/173-174°C.

c) 800 mg de 11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 8 mg de dimetilformamida, mezclados con 1,6 ml de anhídrido de ácido acético y 112 mg de diacetato de plomo, y son agitados durante 2 horas a la temperatura ambiente. A continuación se precipita en hielo/agua, el producto se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 820 mg de 11 β -hidroxi-21-acetoxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 192-193°C.

d) 760 mg de 21-acetoxi-11 β -hidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 4 ml de dimetilformamida y 0,76 ml de piridina, y se añaden gota a gota 0,38 ml de cloruro de ácido metanosulfónico. A continuación se agita durante 1,5 horas a 80°C. Después de ello se enfría a 20°C, se vierte en

hielo/agua y se filtra con succión el producto precipitado, se lava con agua y se le seca en vacío. Después de recristalización en acetona/hexano se obtienen 650 mg de 21-acetoxi-D-homo-1,4,9(11)-pregna-trien-3,20-diona de punto de fusión 135-136°C.

5 e) 374 mg de 21-acetoxi-D-homo-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona son disueltos en 9 ml de tetrahidrofurano, se añaden 535 mg de N-bromo-succinimida, se enfría a 0-5°C y se añaden gota a gota 3,3 ml de ácido perclórico 1 N. Se agita a continuación durante 30 minutos a 20°C, se vierte en solución de sulfito de sodio enfriada con hielo, se filtra con succión el producto precipitado y se le disuelve en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada con agua y concentrada en vacío. Se obtienen 520 mg de 21-acetoxi-9 α -bromo-11 β -hidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona bruta.

10 f) 520 mg de la bromhidrina bruta son calentados a reflujo durante 1 hora en 25 ml de etanol con 1,25 g de acetato de potasio. La mezcla de reacción se vierte en hielo/agua, se filtra con succión el producto precipitado, se lava con agua y se seca en vacío. Después de recristalización en ciclohexano se obtienen 320 mg de 21-acetoxi-9 β ,11 β -epoxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 152-153°C.

15 g) 320 mg de 21-acetoxi-9 β ,11 β -epoxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 2 ml de dimetilformamida ; son añadidos a una mezcla enfriada a -20°C de 2 ml de dimetilformamida y 2 ml de fluoruro de hidrógeno. La mezcla se agita durante 19 horas a la temperatura ambiente y luego se la vierte en agua que contiene acetato de potasio. El producto precipitado

25

es filtrado con succión, lavado con agua, secado y, después de recristalización en acetona, se obtienen 169 mg de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-21-acetoxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 227-228°C.

5 h) 3 g de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-21-acetoxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 12 ml de metanol y 12 ml de cloruro de metileno, son enfriados a -5°C y se añade gota a gota una solución de 0,18 g de hidróxido de potasio en 6 ml de metanol. Luego, la mezcla se agita durante 60 minutos más a 0°C,
10 se neutraliza con ácido acético, se la diluye con cloruro de metileno, se lava con agua la fase en cloruro de metileno, se la concentra en vacío y se recristaliza el residuo en hexano/acetona. Se obtienen 2,4 g de 9 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 197 - 199°C.

15 i) En las condiciones del ejemplo 1 j) se hace reaccionar 1 g de 9 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona y se obtienen 1,1 g de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al como producto bruto.

j) En las condiciones del ejemplo 1 k), pero utilizando
20 butanol en lugar de metanol, se hace reaccionar 1 g de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al y se obtiene el éster butílico de ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 121-123°C.

Ejemplo 3.

25 a) Se hace reaccionar 11 β ,21-dihidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona en las condiciones del ejemplo 1 j) y se obtiene el 11 β -hidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-21-al como producto bruto.

b) El aldehído obtenido de este modo es hecho reaccionar en las condiciones del ejemplo 2 j) y se obtiene el éster butílico de ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 103-104,5°C.

5

Ejemplo 4.

a) Una solución de Grignard (preparada a partir de 21 g de virutas de magnesio, 72,5 g de yoduro de metilo y 1000 ml de éter) es diluída con 1000 ml de tetrahidrofurano absoluto y es destilada hasta que el producto destilado haya alcanzado un punto de ebullición de 50°C. Luego se enfría a 20°C la suspensión obtenida, se la mezcla con 4 g de cloruro de cobre monovalente y con una solución de 50 g de 3 β -hidroxi-D-homo-5,17(17a)-pregnadien-20-ona en 2000 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agita la mezcla durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Se somete la mezcla de reacción a tratamiento de modo usual, se recristaliza el producto bruto en acetona y se obtienen 32,5 g de 3 β -hidroxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 207-209°C.

10

15

20

25

b) 10 g de 3 β -hidroxi-17 α -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona son suspendidos en 1000 ml de tetrahidrofurano y mezclados gota a gota con una solución de 3,6 ml de bromo en 10 ml de ácido acético glacial (duración alrededor de 15 minutos). A continuación se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el ejemplo 1b), y se obtiene la 3 β -hidroxi-5,6,21-tribromo-17 α -metil-D-homo-pregnen-20-ona como producto bruto.

c) El derivado tribromado así obtenido es hecho reaccionar y tratado en las condiciones que se describen en el ejem-

plo 1c) con 300 ml de acetona y 35 g de yoduro de sodio, y se obtiene el compuesto de 21-yoduro como producto bruto.

d) el 21-yoduro es disuelto en 140 ml de dimetilformamida, es mezclado con 8 ml de ácido acético glacial y 14 ml de trietilamina y es agitado a 90°C durante 11 horas. Se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el ejemplo 1 d), y se obtienen 4,4 g de 3β-hidroxi-21-acetoxi-17α-metil-D-homo-5-pregnen-20-ona, que después de recristalización en cloruro de metileno/diisopropiléter funde a 188-190°C.

e) En una solución, enfriada a -30°C, de 3 ml de fluoruro de hidrógeno y 3 ml de dimetilformamida se incorporan 470 mg de N-bromosuccinimida. Luego se incorpora en la mezcla, en porciones, una solución previamente enfriada de 1 g de 3β-hidroxi-21-acetoxi-17α-metil-D-homo-5-pregnen-20-ona en 8 ml de cloruro de metileno, la mezcla se agita durante 10 minutos a -30°C, se la vierte en solución enfriada con hielo de bicarbonato de potasio y se extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada con agua, es concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío, el residuo es recristalizado en acetona y se obtienen 627 mg de 6β-flúor-5α-bromo-3β-hidroxi-21-acetoxi-17α-metil-D-homo-5α-pregnan-20-ona de punto de fusión 168,5°C (con descomposición).

f) 300 mg de 6β-flúor-5α-bromo-3β-hidroxi-21-acetoxi-17α-metil-D-homo-5α-pregnan-20-ona son mezclados gota a gota en 10 ml de acetona con 0,19 ml de reactivo de Jones (que por litro contiene 267 g de óxido de cromo hexavalente y 230 ml de ácido sulfúrico concentrado en agua) y la mezcla se agita a 20°C du-

rante 10 minutos. A continuación se vierte la mezcla en hielo/agua, se filtra con succión el producto separado, se la recoge en cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno se lava con agua y se la concentra en vacío. Se obtienen 298 mg de 6 β -
5 flúor-5 α -bromo-21-acetoxi-17 α -metil-D-homo-5 α -pregnan-3,20-diona como producto bruto.

g) Este producto bruto es disuelto en 5 ml de ácido acético glacial y es agitado a 30°C durante 3 horas. A continuación la mezcla es mezclada con 100 mg de acetato de sodio, se
10 agita durante 10 minutos a 30°C, se la vierte en hielo/agua, el producto separado se filtra con succión y se la recoge en cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada con agua, concentrada en vacío, el residuo es recristalizado en acetona y se obtienen 250 mg de 6 α -flúor-21-acetoxi-17 α -metil-D-homo-4-
15 pregnen-3,20-diona.

h) En las condiciones descritas en el ejemplo 1 h) se fermentan con *Curvularia lunata* 3 g de 6 α -flúor-21-acetoxi-17 α -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona, se somete a tratamiento y se
20 obtiene la 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona.

i) En las condiciones descritas en el ejemplo 1 i) se hacen reaccionar 1,2 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona con un cultivo de *Bacillus lentus*, se someten a tratamiento, y se obtiene la 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona.
25

j) En las condiciones del ejemplo 1 j) se hace reaccionar la 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-

-3,20-diona y se obtiene el 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al como producto bruto.

5 k) En las condiciones del ejemplo 2 j) se hace reaccionar el 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al y se obtiene el éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico.

Ejemplo 5.

10 a) 1 g de 17 α ,21-dihidroxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona (memoria de publicación alemana 2.314.592) es disuelto en 200 ml de metanol y se mezcla con 250 mg de acetato de cobre divalente. Se hace pasar aire durante 50 minutos a través de la mezcla, se la incorpora con agitación en agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada, secada, concentrada en vacío y se obtienen 1,03 g de 17 α -hidroxi-D-homo-4-pregnen-21-al como producto bruto.

20 b) 510 mg del aldehido preparado de este modo son disueltos en 18,3 ml de cloroformo y 11,5 ml de metanol, son mezclados con 0,63 ml de ácido acético glacial y 115 mg de cianuro de potasio y son agitados a 20°C durante 50 minutos. Luego, la mezcla se diluye con cloruro de metileno, se lava la fase en cloruro de metileno, se la concentra en vacío, se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice y se obtienen 157 mg de éster metílico de ácido 17 α -hidroxi-D-homo-4-pregnen-21-oico de punto de fusión 171-172°C (en hexano/acetona).

25 Ejemplo 6.

a) 1 g de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 20 ml de metanol y mezclados con

300 mg de acetato de cobre divalente. Se hace pasar aire, con agitación, durante 2 horas a través de la mezcla, se la diluye con 200 ml de cloroformo, se lava la fase en cloroformo, se la concentra en vacío y se obtiene el 11 β ,17 α -dihidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-21-al como producto bruto, que después de recristalización en metanol funde a 136-140°C.

b) El aldehído preparado de este modo es disuelto en 8 ml de metanol absoluto y 75 ml de acetonitrilo absoluto, la solución es mezclada sucesivamente con 3 g de sulfato de calcio anhidro, 1,6 ml de ácido acético glacial, 2 g de óxido de manganeso tetravalente activo y 0,352 g de cianuro de potasio, y se agita a la temperatura ambiente durante 3 minutos. Luego la mezcla se filtra con succión a través de un embudo de succión con material sinterizado en 300 ml de hielo/agua, el residuo se lava con cloroformo, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con cloroformo, se reúnen las fases en cloroformo, se las lava y se las concentra en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y se obtienen 570 mg de éster metílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 110-115°C (en diisopropiléter).

Ejemplo 7.

5,6 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 300 ml de metanol absoluto, son mezclados con una solución de 1,6 g de acetato de cobre divalente en 200 ml de metanol y son agitados a 20-25°C durante 200 horas. A continuación se concentra en vacío, se precipita en agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica es lavada con

amoníaco y agua, es secada y concentrada por evaporación. La mezcla de los 20-epímeros, obtenidos de este modo, del éster metílico de ácido 11 β ,20-dihidroxi-17 α -metil-3-oxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico es disuelta en 50 ml de cloruro de metileno, es mezclada con 30 g de óxido de manganeso tetravalente activo y calentada a ebullición durante 6 horas.

A continuación se separa por filtración del óxido de manganeso, el producto filtrado se concentra por evaporación y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano-acetona (9 + 1) se eluye el éster metílico de ácido 11 β -hidroxi-17 α -metil-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico y se recristaliza en acetona-hexano. Punto de fusión 172-174°C.

Ejemplo 8.

13 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados en 1100 ml de etanol con 6,5 g de acetato de cobre divalente y son agitados durante 7 días a 20-25°C. La solución es concentrada en vacío, diluida con cloruro de metileno, lavada con amoníaco y agua, y concentrada por evaporación. El producto bruto es disuelto en 400 ml de acetona y enfriado a 0-5°C y mezclado gota a gota con 26 ml de reactivo de Jones. Después de un tiempo de reacción de 30 minutos se incorpora con agitación en agua, el producto precipitado se filtra con succión y se recristaliza en hexano-acetona. De este modo se obtienen 7,2 g de éster etílico de ácido 6 α -flúor-17 α -metil-3,11,20-trioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 118-120°C.

Ejemplo 9.

1,16 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al, como producto bruto, son disueltos en 8 ml de metanol absoluto y 75 ml de acetonitrilo absoluto, se añaden a esto sucesivamente 3 g de sulfato de calcio anhidro, 1,6 ml de ácido acético glacial, 2 g de óxido de manganeso tetravalente y 0,352 mg de cianuro de potasio, y se agita a 20°C durante 3 minutos. La mezcla de reacción es filtrada con succión en un embudo de succión con material sinterizado en 300 ml de hielo/agua, el residuo es lavado con cloroformo, la fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída ulteriormente con cloroformo. Los extractos en cloroformo reunidos son lavados con agua a neutralidad, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío.

El residuo (0,97 g) es cromatografiado sobre gel de sílice. Con 35-45% de acetato de etilo-hexano se eluyeron 570 mg de éster metílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico y se recristalizaron en diisopropiléter. Punto de fusión 110-115°C.

Ejemplo 10.

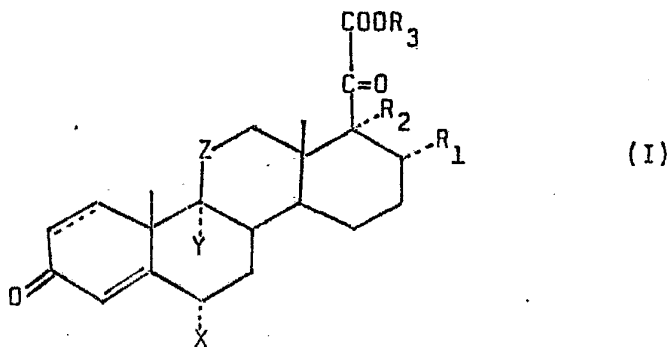
300 mg de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al son disueltos en 7,5 ml de acetonitrilo y 2,4 ml de n-propanol, se incorporan sucesivamente 0,9 g de sulfato de calcio anhidro, 0,48 ml de ácido acético glacial, 0,6 g de óxido de manganeso tetravalente y 0,105 g de cianuro de potasio y se agita a 20°C durante 6 minutos. Se somete a tratamiento y se cromatografía, del modo que se describe en el ejemplo 9. Después de recristalización en éter-pentano se obtienen 119 mg de éster

propílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-preg-
nadien-21-oico de punto de fusión 90-95°C.

--- N O T A ---

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

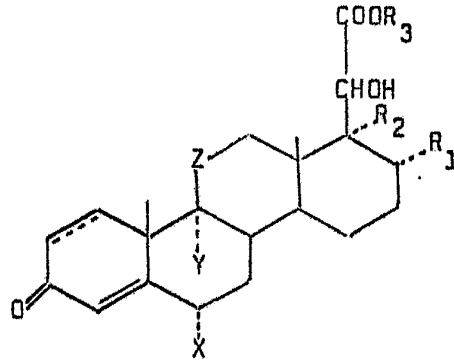
- 5 1. Procedimiento para la preparación de D-homo-esteroides de la
fórmula general I



en donde el enlace ---- significa un enlace simple o un enlace
doble; X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un
grupo metileno; Y significa un átomo de hidrógeno, un átomo de
10 flúor o un átomo de cloro; Z significa un grupo metileno, un gru-
po carbonilo, un grupo β -hidroximetileno, un grupo β -alcanoiloxi-
metileno, o caso de que Y represente un átomo de cloro, también
un grupo β -fluorometileno o un grupo β -clorometileno; R₁ signi-
fica un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R₂ significa un
15 átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcanoiloxi; y
R₃ significa un átomo de hidrógeno, el catión de una base fisio-
lógicamente compatible o el radical de un alcohol fisiológica-
mente inocuo, caracterizado porque a) se oxida con óxidos de me-

tales pesados oxidantes a un compuesto de la fórmula general

II

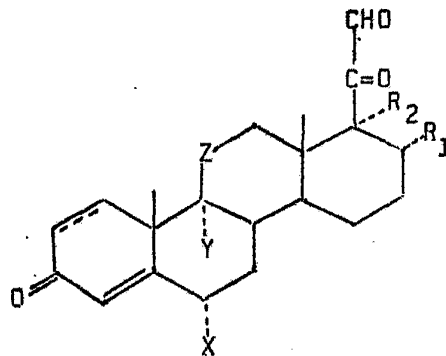


(II)

en donde , X, Y, Z, R₁, R₂ y R₃ poseen los significados antes mencionados; o b) porque se oxida con óxidos de metales pesados oxidantes o con oxígeno del aire a un compuesto de la fórmula general III

5

mula general III



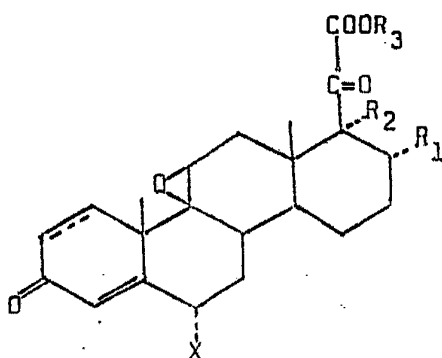
(III)

en donde , X, Y, Z, R₁ y R₂ poseen los mismos significados que en la fórmula I, o a los hidratos o acetales de estos aldehidos en presencia de un alcohol; o c) porque para la preparación de $\Delta^{1,4}$ -D-homo-esteroides de la fórmula general I se deshidrogenan los D-homo-esteroides saturados en la posición 1,2

10

de la fórmula general I; o porque d) para la preparación de D-homo-esteroides de la fórmula general I, en que Z tiene el significado de un grupo β -hidroximetileno e Y tiene el significado de un átomo de flúor o cloro, se abre el anillo de un epóxido de la fórmula general IV

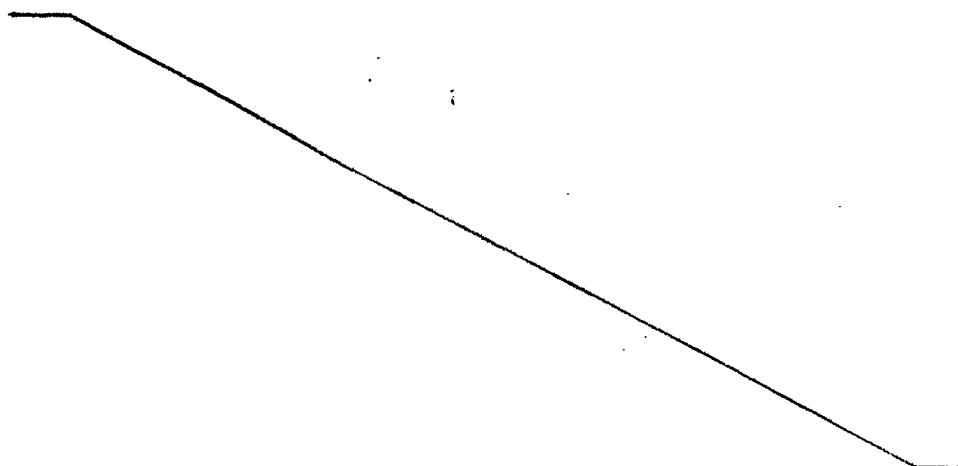
5

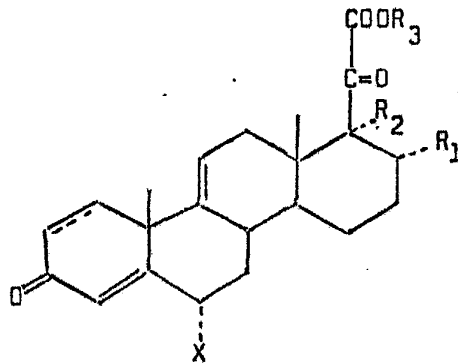


(IV)

en donde , X, R₁, R₂ y R₃ poseen los significados antes mencionados, con fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno; o e) porque para la preparación de D-homo-esteroides de la fórmula general I en que Y tiene el significado de un átomo de cloro, se hacen reaccionar por adición ácido hipocloroso, cloro, o flúor y cloro, con un compuesto de la fórmula general V

10





(V)

5

en donde ====, X, R₁, R₂ y R₃ poseen los significados antes mencionados; y en caso deseado un grupo hidroxilo presente en la posición 11 es oxidado para formar el grupo ceto, y en caso deseado se hacen reaccionar los ésteres de la fórmula general I en presencia de catalizadores básicos con el alcohol a fin de cuentas deseado, o porque se les saponifica y eventualmente se les esterifica de nuevo.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMO-ESTEROIDES.

10

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 SEP 1975

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.