



975

Int. Cl. C07J//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

de una Patente de Invención a nombre de:  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
lidad alemana, domiciliada en l Berlin -  
65, Müllerstrasse 170 - 172 y 4619 Berg-  
kamen, Waldstrasse 14, (Alemania); por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
HOMO-ESTEROIDES".

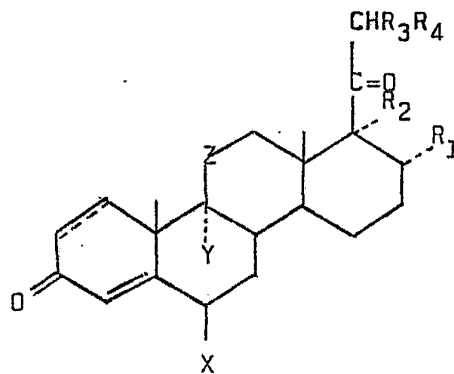
440697

---ooo000ooo---

5

El invento concierne a un procedimiento para la prepa-  
ración de nuevos D-homo-esteroides. Los nuevos D-homo-esteroides  
son sustancias farmacológicamente activas, que se caracterizan  
especialmente por una actividad antiinflamatoria y además de --  
ello son valiosos productos intermedios para la preparacion de  
sustancias farmacológicamente activas.

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



(I)

en donde

5                    el enlace --- significa un enlace simple o un enlace  
doble; X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor  
o un grupo metilo; 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  $\beta$ -hidroximetileno, un grupo  $\beta$ -alcanoi  
10                    loximetileno, o -caso de que Y represente un átomo de cloro- tam  
bién un grupo  $\beta$ -fluorometileno o un grupo  $\beta$ -clorometileno;

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

$R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí  
o un grupo alcanciloxi; y

15                     $R_3$  y  $R_4$  significan un grupo hidroxí o un grupo alcoxi  
inferior o conjuntamente un grupo oxo.

Como un grupo  $\beta$ -alcanciloximetileno Z y un grupo alca  
noiloxi  $R_2$  debe entenderse preferiblemente un grupo que se deri  
va de un ácido n-alcancarboxílico con 1 a 8 átomos de carbono -  
20                    (tal como por ejemplo el ácido fórmico, el ácido acético, el áci  
do propiónico, el ácido butírico o el ácido caproico).

Como grupos alcoxi inferiores  $R_3$  y  $R_4$  deben entenderse  
preferiblemente grupos alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (tales

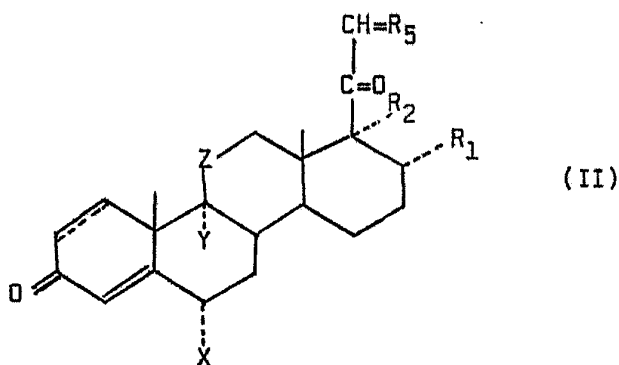


como por ejemplo el grupo metoxi, el grupo etoxi, el grupo propiloxi o el grupo butiloxi).

El procedimiento para la preparación de los nuevos D-homo-esteroides está caracterizado porque, de manera en si conocida

5

a) se transforma en los aldehidos o en acetales de éstos a D-homo-esteroides de la fórmula general II



10

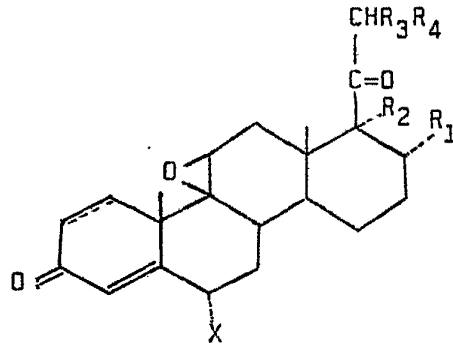
en donde ---, X, Y, Z, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I y R<sub>5</sub> representa un grupo susceptible de ser transformado en un grupo aldehido o en acetales de éste; o

b) para la preparación de  $\Delta^{1.4}$ -D-homo-esteroides de la fórmula general I se deshidrogenan los D-homo-esteroides saturados en -

15

la posición 1,2 de la fórmula general I; o

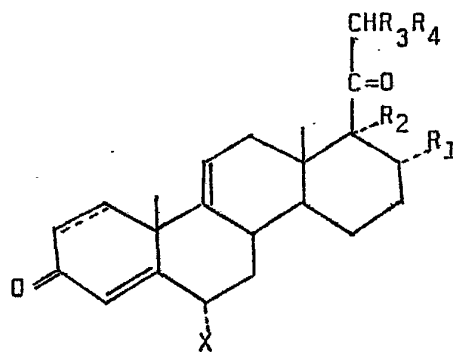
c) para la preparación de D-homo-esteroides de la fórmula general I en que Z tiene el significado de un grupo  $\beta$ -hidroximetileno e Y tiene el significado de un átomo de flúor o cloro, se abre el anillo de un epóxido de la fórmula general III



(III),

5 en donde     , X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> poseen los significados antes mencionados, con fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno; o d) 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 IV

10



(IV),

15 en donde     , X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> poseen los significados antes mencionados y en caso deseado se esterifican grupos hidroxil libres.

El procedimiento de acuerdo con el invento se puede - llevar a cabo, por ejemplo, del modo que se describe en la DAS 1.257.140, en las memorias de publicación alemanas (DT-OS)

20



2.260.303 y 2.264.003 y en las memorias de patente de los Estados Unidos 3.519.659 y 3.519.660. De estas publicaciones puede deducirse también que sustituyentes  $R_5$  pueden llevar los compuestos de partida para el procedimiento según el invento de acuerdo con la variante a).

5

Los compuestos de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento son preparados de acuerdo con métodos que son generalmente conocidos para un técnico en la materia y que se explican con mayor detalle en los ejemplos que van a seguir con ayuda de la ilustración de representantes típicos.

10

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

el  $11\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;

15

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

el  $6\alpha$ -flúor- $11\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;

el  $6\alpha$ -flúor- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-2-homo-1,4-pregnadien-21-al;

el  $9\alpha$ -flúor- $11\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;

20

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

el  $9\alpha$ -cloro- $11\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;

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

25

el  $11\beta$ -flúor- $9\alpha$ -cloro-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;

el  $11\beta$ -flúor- $9\alpha$ -cloro- $17\alpha$ -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;

el  $9\alpha,11\beta$ -dicloro-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;



1975

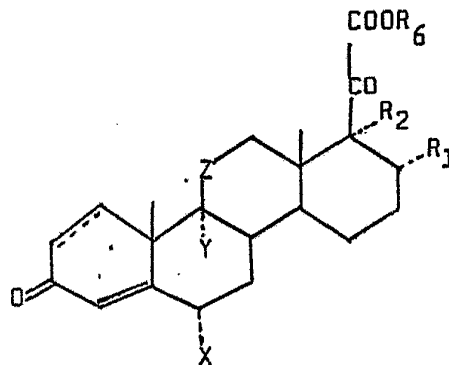
- el 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$ -hidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- el 11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-6 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-6 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- 5 el 11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-6 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-6 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- 10 el 6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- el 6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- el 9 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- 15 el 9 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- el 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúor-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- 20 el 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- el 6 $\alpha$ -flúor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al; y
- el 6 $\alpha$ -flúor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al;
- 25 así como los 21-mono-metilacetales, 21-mono-etilacetales, 21-mono-butilacetales, 21,21-di-metilacetales, 21,21-di-etilacetales o 21,21-di-butilacetales de estos aldehidos.



Los nuevos D-homo-esteroides de la fórmula general I son sustancias farmacológicamente activas, que se caracterizan especialmente por una actividad antiinflamatoria.

5 Los D-homo-esteroides de acuerdo con el invento tienen la ventaja de que son metabolizados en el cuerpo de modo diferente que los esteroides conocidos, de manera que con frecuencia manifiestan una disociación más favorable entre la actividad antiinflamatoria deseada y efectos secundarios indeseables.

10 Además de ello los nuevos D-homo-esteroides son valiosos productos intermedios, que son apropiados especialmente para la preparación de los D-homo-esteroides, hasta ahora desconocidos, de la fórmula general V



(V),

15 en donde -----, X, Y, Z, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseen los significados arriba mencionados y R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno o el radical de un alcohol fisiológicamente inocuo (tal como por ejemplo un n-alcan-1-ol con 1 a 12 átomos de carbono).

20 Las condiciones, en las que se pueden transformar los compuestos de la fórmula general I en D-homo-esteroides de la fórmula general V, se explican con mayor detalle con ayuda de la ilustración de representantes típicos en los siguientes ejem



plos de realización.

Los D-homo-esteroides de las fórmulas generales I y V, hasta ahora desconocidos, son sustancias farmacológicamente activas, que se caracterizan especialmente por el hecho de que en el caso de administración por vía tópica poseen una pronunciada actividad antiinflamatoria, mientras que son prácticamente inactivos por vía sistémica. Además de ello, estos D-homo-esteroides se caracterizan frecuentemente por un rápido comienzo del efecto, una elevada intensidad del efecto y una larga duración de dicho efecto, tienen una capacidad de resorción favorable y poseen en preparados galénicos una estabilidad relativamente buena. Los D-homo-esteroides de la fórmula general V, igual que los de la fórmula general I, son metabolizados en el cuerpo de manera diferente que los conocidos corticoides con acción antiinflamatoria.

Los nuevos compuestos son apropiados, en combinación 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, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus y enfermedades 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 o 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% - hasta 1%.

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

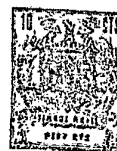
Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

10 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 - 2500 ml de tetrahidrofurano absoluto y se destila, hasta que - el producto destilado haya alcanzado un punto de ebullición de 15 55°C. Luego se enfría la mezcla a 20°C, se añaden 7 g de cloruro de cobre monovalente y se añade una solución de 100 g de 3β-acetoxi-D-homo-5,17(17a)-dien-20-ona en 1000 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agita la mezcla durante 40 minutos a 20°C.

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

25 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 durante 16 horas a la temperatura ambiente. A continuación se vierte la mezcla en --



1975

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 recritalizado en cloruro de metileno-acetato de etilo. Se obtienen 75,6 g de 3 $\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 212-213°C.

b) 30 g de 3 $\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -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 en friada con hielo, se filtra con succión el producto precipitado, se disuelve éste en acetato de etilo, la fase en acetato de etilo se lava con agua, se la concentra hasta sequedad por evaporación en vacío a una temperatura del baño de 40°C y se obtiene como producto bruto la 5,6-21-tribromo-3 $\beta$ -acetoxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-pregnan-20-ona.

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 durante 16 horas en la oscuridad. A continuación la mezcla de reacción es mezclada con solución de tiosulfato de sodio en friada 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 obtenido de este modo es disuelto en 420 ml de dimetilformamida, es mezclado con 24 ml de ácido acético glacial y 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, el producto precipitado se separa por filtración 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 $\beta$ ,21-diacetoxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona, que tras recristalización en éter-pentano funde a 135,5-137,5°C.

e) 24,4 g de 3 $\beta$ ,21-diacetoxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona son disueltos en 250 ml de cloruro de metileno, son mezclados con 250 ml de solución metanólica al 1% de hidróxido de potasio y son calentados a reflujo durante 25 minutos. Luego, a la mezcla de reacción, se añaden 3 ml de ácido acético glacial, se la 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 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 198-202°C.

f) 11,7 g de 3 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -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 se agita a la temperatura ambiente durante 90 minutos. Luego la mezcla es vertida en solución de cloruro de sodio enfriada con hielo, el producto separado se aísla por filtración con succión 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 y diisopropiléter, y se obtienen 11,6 g de 3 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 188,5-191°C.

5 g) 20,5 g de 3 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-17 $\alpha$ -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.

15 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 $\alpha$ -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 200,5 - 202°C.

20 h) En un matraz Erlenmeyer de 2 litros, que contiene 500 ml de una solución nutriticia 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 *Curtularia lunata* (NRRL 2380) y se agita durante 72 horas a 30°C sobre un agitador rotatorio. 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 atmosferas manométricas, a base de 1% de líquido de maceración



1975

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 durante 24 horas a 29°C con aireación (10 litros/mi  
5 (220 vueltas/minuto). 1 litro del caldo de cultivo es transferi  
do en condiciones estériles a 14 litros de un medio esteriliza  
do del modo antedicho, 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 aña  
10 de una solución de 3 g de 21-acetoxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-4-pregnen  
-3,20-diona en 150 ml de dimetilformemida.

Después de un tiempo de contacto de 23 horas el con-  
tenido del fermentador es agitado a fondo, cada vez con 10 li-  
tros de metilisobutilcetona, y el extracto es concentrado por  
15 evaporación en vacío a una temperatura del baño de 50°C. El re-  
siduo, 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 $\beta$ ,21-  
dihidroxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona pura de punto  
20 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 -  
líquido de maceración de maíz y 0,2% de MgSO<sub>4</sub>, ajustada a pH  
25 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 cul-  
tivo previo se inocula luego un fermentador de 20 litros a ba-  
se de acero inoxidable, que contiene 15 litros de un medio nu-



5      tricio 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 11β,21-dihidroxi-17α-metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 150 ml de dimetilformamida.

10      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 de aceite de silicona, es lavado con hexano y es recristalizado en acetona/diisopropiléter en presencia de carbón activo, y se obtienen 15      2,2 g de 11β,21-dihidroxi-17α-metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 159°C.

20      j) 1 g de 11β,21-dihidroxi-17α-metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona es mezclado con 250 ml de metanol y 300 mg de acetato de cobre divalente, y se agita durante 30 minutos - haciendo pasar aire a su través. Luego la mezcla se diluye 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 11β-hidroxi-3,20-dioxo-17α-metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al como producto bruto.

25      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 tetravalente activo, y se agita durante 30 minutos a 20°C. Luego se



975

5 filtra con succión la sustancia inorgánica, se la mezcla con -  
cloruro de metileno, los productos filtrados se lavan con agua,  
se les concentra en vacío, el residuo se cromatografía sobre -  
una columna de gel de sílice y se obtiene el éster metílico de  
ácido 11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-  
21-oico de punto de fusión 172-174°C (en hexano-acetona).

EJEMPLO 2.

10 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 2.300) y se agita durante 72 horas a 30°C sobre un  
15 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 en calidad de agente antiespumante, se germina durante 24 -  
20 horas a 29°C con 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 esté  
riles a 14 litros de un medio esterilizado como arriba se indi  
ca, a base de 1% de líquido de maceración de maíz, 1,25% de pol  
25 vo de soja y 0,005% de aceite de soja y es cultivado en las mis  
mas 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 di-  
metilsulfóxido.



5 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 silicón, es lavado nuevamente con hexano y, por digestión mediante acetona/isopropiléter, es transformado en un producto bruto cristalino (3,1 g), que en esta forma es empleado para la siguiente deshidrogenación.

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

15 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 MgSO<sub>4</sub>, 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 --  
20 previo se inocula luego un fermentador de 20 litros, 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  
25 de una fase de crecimiento de 6 horas se añade una solución de 6 g de 11β,21-dihidroxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona en 100 ml de dimetilformamida.

Después de un tiempo de contacto de 42 horas, el con-



tenido 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 $\beta$ ,21-dihidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 170/173-174°C.

5

c) 800 mg de 11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 8 ml de dimetilformamida, mezclados con 1,6 ml de anhídrido de ácido acético y 112 mg de diacetato de plomo, y agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas. 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 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 192-193°C.

10

15

d) 760 mg de 21-acetoxi-11 $\beta$ -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 el producto precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en vacío. Tras 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.

20

25

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-bromosuccinimida, se enfría a 0-5°C y se añaden go



ta a gota 3,3 ml de ácido perclórico 1 N. A continuación se --  
agita durante 30 minutos a 20°C, se vierte en solución de sul-  
fito de sodio enfriada con hielo, se filtra con succión el pro-  
ducto precipitado y se le disuelve en cloruro de metileno. La  
5 solución en cloruro de metileno es lavada con agua y concentra-  
da en vacío. Se obtienen 520 mg de 21-acetoxi-9 $\alpha$ -bromo-11 $\beta$ -hidro-  
xi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona.

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  
10 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 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-D-homo-1,4-pregna-  
dien-3,20-diona de punto de fusión 152-153°C.

g) 320 mg de 21-acetoxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-D-homo-1,4-preg-  
nadien-3,20-diona son disueltos en 2 ml de dimetilformamida y  
son añadidos a una mezcla, enfriada a -20°C de 2 ml de dimetil-  
formamida y 2 ml de fluoruro de hidrógeno. Se agita la mezcla  
durante 19 horas a la temperatura ambiente y luego se la vierte  
20 en agua que contiene acetato de potasio. El producto precipita-  
do es filtrado con succión, lavado con agua, secado y, tras re-  
cristalización en acetona, se obtienen 169 mg de 9 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ -  
hidroxi-21-acetoxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto -  
de fusión 227 - 228°C.

h) 3 g de 9 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ -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, 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 el residuo se recrystaliza en hexano/ acetona. Se obtienen 2,4 g de 9 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 197-199°C.

5

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

10

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

15

#### EJEMPLO 3.

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

20

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

25

#### 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 1.000 ml



de éter) es diluida con 1000 ml de tetrahidrofurano absoluto y es destilada hasta tanto que el producto destilado haya alcanzado un punto de ebullición de 50°C. Luego se enfría la suspensión obtenida a 20°C, se la mezcla con 4 g de cloruro de cobre monovalente y con una solución de 50 g de 3β-hidroxi-D-homo-5,17 (17a)-pregnadien-20-ona en 2.000 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agita la mezcla durante 20 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a tratamiento de modo usual, el producto bruto se recristaliza en acetona y se obtienen 32,5 g de 3β-hidroxi-17α-metil-D-homo-5-pregnen-20-ona de punto de fusión 207-209°C.

b) 10 g de 3β-hidroxi-17α-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 aproximadamente 15 minutos). A continuación se somete a tratamiento la mezcla de reacción tal como se describe en el ejemplo 1b) y se obtiene la 3β-hidroxi-5,6-21-tribromo-17α-metil-D-homo-pregnan-20-ona como producto bruto.

c) El derivado tribromado obtenido de este modo es hecho reaccionar en las condiciones descritas en el ejemplo 1c) con 300 ml de acetona y 35 g de yoduro de sodio y es tratado, y se obtiene el compuesto de 21-yoduro como producto bruto.

d) El 21-yoduro es disuelto en 140 ml de dimetilformamida, mezclado con 8 ml de ácido acético glacial y 14 ml de trietilamina y agitado a 90°C durante 11 horas. La mezcla de reacción se somete a tratamiento, tal como se describe en el ejemplo 1d), y se obtienen 4,4 g de 3β-hidroxi-21-acetoxi-17α-

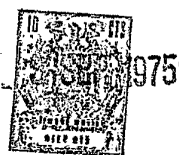


metil-D-homo-5-pregnen-20-ona, que después de recristalización en cloruro de metileno/diisopropiléter funde a 188-190°C.

5 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-bromo-succinimida. Luego se añade a 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 de bicarbonato de potasio enfriada con hielo  
10 y se extrae con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es lavada con agua, concentrada hasta sequedad por evaporación en vacío, el residuo es recristalizado en acetona, y se obtienen 527 mg de 6β-fluor-5α-bromo-3β-hidroxi-21-acetoxi-17α-metil-D-homo-5α-pregnan-20-ona de punto de fusión 168,5°C (con --  
15 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 contiene por litro 267 g de óxido de cromo hexavalente y 230 ml de ácido sulfúrico concentrado en agua), y la mezcla es agitada durante  
20 10 minutos a 20°C. A continuación se vierte la mezcla en hielo/agua, el producto separado se filtra con succión, se le recoge en cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno es lavada con agua y se la concentra en vacío. Se obtienen 298 mg de --  
25 6β-flúor-5α-bromo-21-acetoxi-17α-metil-D-homo-5α-pregnan-3,20-diona como producto bruto.

g) Este producto bruto es disuelto en 5 ml de ácido acético glacial y es agitado durante 3 horas a 30°C. A continua



ción la mezcla es mezclada con 100 mg de acetato de sodio, se agita durante 10 minutos a 30°C, se vierte en hielo/agua, el producto separado se filtra con succión y se le 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 $\alpha$ -flúor-21-acetoxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-4-pregnen-3,20-diona.

5

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

10

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

15

j) En las condiciones del ejemplo 1 j) se hace reaccionar la 6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-diona y se obtiene la 6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -metil-D-homo-1,4-pregnadien-21-al como producto bruto.

20

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

25

#### EJEMPLO 5

a) 1 g de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-D-homo-4-pregnen-3,20-diona (memoria de publicación alemana 2.314.592) es disuelto en 200 ml



de metanol y mezclado con 250 mg de acetato de cobre divalente. Se conduce 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 $\alpha$ -hidroxi-D-homo-4-pregnen-21-al como producto bruto.

b) 510 mg del aldehído 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 se agita durante 50 minutos a 20°C. 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 butílico de ácido 17 $\alpha$ -hidroxi-D-homo-4-pregnen-21-ico de punto de fusión 171-172°C (en hexano/acetona).

EJEMPLO 6.

a) 1 g de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,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 conduce aire durante 2 horas, con agitación, 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 $\beta$ ,17 $\alpha$ -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 carbonato de calcio anhidro, 1,6 ml de ácido acético glacial, 2 g de óxido de -



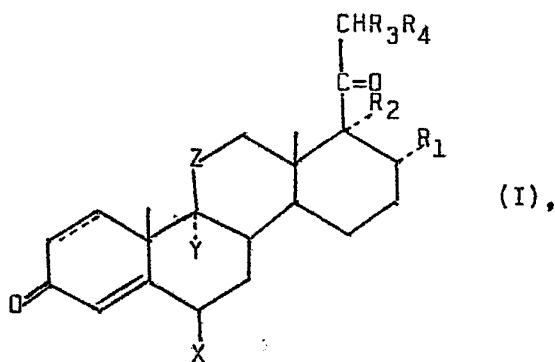
5            óxido de manganeso tetravalente activo y 0,352 g de cianuro de potasio, y se agita durante 3 minutos a la temperatura ambiente. Luego se filtra con succión la mezcla a través de un embudo de succión con material sinterizado en 300 ml de hielo/agua, se lava el residuo con cloroformo, se separa 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 butílico de ácido 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-D-homo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 110-115°C (en diisopropiléter).

10

- N O T A -

Se reivindica como nuevo y de propia invención

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

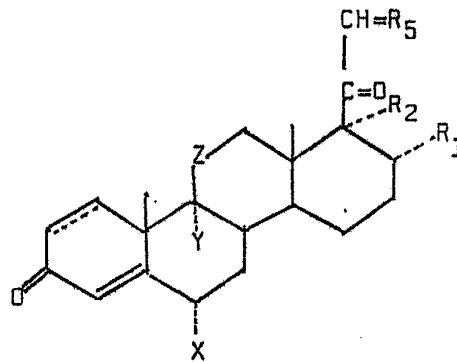


20            en donde el enlace --- significa un enlace simple o un enlace doble; X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; Y significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro; Z significa un grupo metileno, un -



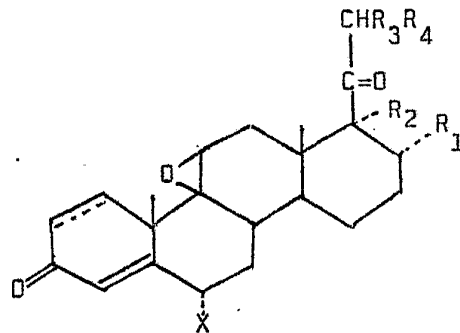
grupo carbonilo, un grupo  $\beta$ -hidroxi-metileno, un grupo  $\beta$ -alcanoi  
 loximetileno o, caso de que Y represente un átomo de cloro, tam  
 bién un grupo  $\beta$ -fluorometileno o un grupo  $\beta$ -clorometileno;  $R_1$  -  
 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metileno;  $R_2$  signifi  
 5 ca un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí o un grupo alcanoiloxi;  
 y  $R_3$  y  $R_4$  significan un grupo hidroxí, un grupo alcoxi inferior  
 o conjuntamente un grupo oxo, caracterizado porque a) se trans-  
 forman en los aldehidos o en acetales de éstos a D-homo-esteroi  
 des de la fórmula general II

10



(II),

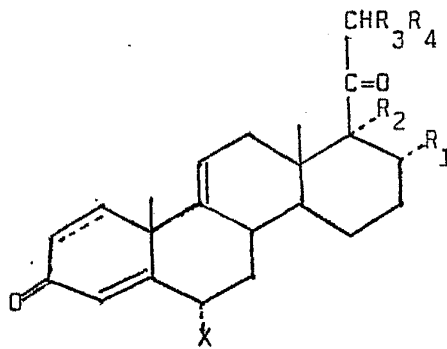
en donde ====, X, Y, Z,  $R_1$  y  $R_2$  poseen los mismos significados  
 15 que en la fórmula I y  $R_5$  representa un grupo susceptible de ser  
 transformado en un grupo aldehido o en un acetal de éste; o b)  
 para la preparación de  $\Delta^{1,4}$ -D-homo-esteroides de la fórmula ge  
 neral I, se deshidrogenan los D-homo-esteroides saturados en -  
 la posición 1,2 de la fórmula general I, o c) para la prepara-  
 20 ción de D-homo-esteroides de la fórmula general I en que Z tie  
 ne el significado de un grupo  $\beta$ -hidroximetileno e Y tiene el -  
 significado de un átomo de flúor o cloro, se abre el anillo de  
 un epóxido de la fórmula general III



(III),

5 en donde -----, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> poseen los significados antes mencionados, con fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrogeno; o d) para la preparacion 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 IV

10



(IV),

en donde -----, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> poseen los significados antes mencionados, y en caso deseado se esterifican grupos hidroxili bres.

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



1975

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

Madrid, 3 SEP 1975

CARLOS FERNÁNDEZ CÁNDIAS  
P.P.