



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 481.866	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 25 Junio 1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presentación de solicitud y según el contenido de la memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
919.006	26 Junio 1978	EE.UU.
919.020	26 Junio 1978	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J 7/00 // A61K 31/57	

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN ESTEROIDE"

71 SOLICITANTE (S)
E.R. SQUIBB & SONS, INC. (CASE M-919.006-S)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, Nueva Jersey, 08540, EE.UU.

72 INVENTOR (ES)
Ravi K. Varma

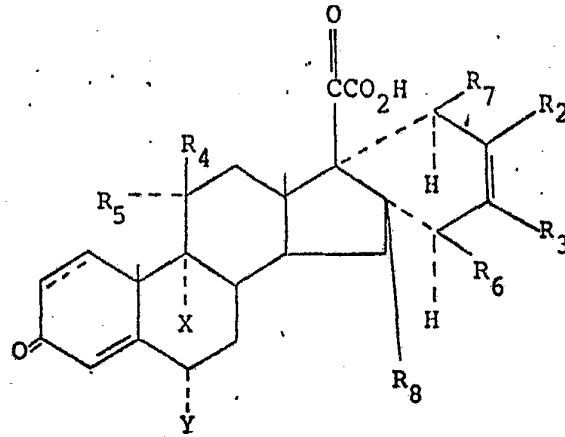
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.078)

1

Los esteroides que tienen la fórmula

5



10

y sus ésteres, son útiles como agentes antiinflamatorios de uso tópico. En la fórmula I y en toda la memoria, los símbolos son como se define a continuación:

15

X es hidrógeno o halógeno; Y es hidrógeno, fluor o metilo; R_4 es cloro, fluor o hidroxilo y R_5 es hidrógeno o R_4 y R_5 son, conjuntamente, O; R_2 y R_3 son iguales o diferentes, son hidrógeno, alcohol o arilo o, tomados conjuntamente con el doble enlace al cual están unidos, forman un anillo bencénico; R_6 y R_7 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alcohol, alcoxi, formilo, alcohol- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-O-, fenilo o ciano y además, hidroxilo, halógeno, carboalcoxi y alcoholcarbonilo, cuando R_2 y R_3 están separados, con la condición de que cuando R_6 y R_7 son diferentes, uno de los R_6 y R_7 es hidrógeno; y R_8 es hidrógeno o $\text{CH-R}_9\text{R}_{10}$ donde R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y son hidrógeno o alcohol.

25

La línea de puntos en la posición 1,2 de los esteroides de esta invención representan la presencia opcional de insaturación etilénica.

30

Los términos "alcohol" y "alcoxi", tal como se

1' utilizan en toda la memoria (a menos que se definan de otro modo), se refieren a grupos de cadena, tanto recta como ramificada, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

5 El término "arilo", tal como se utiliza en toda la memoria, se refiere a fenilo o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno, alcoholilo y alcoxi.

El término "halógeno", tal como se utiliza en toda la memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

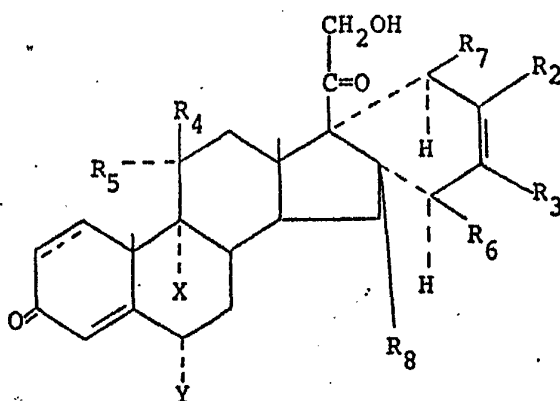
10 Los ésteres considerados son los ésteres de alcohol C_1-C_{10} , arilo y aralcoholilo.

Los esteroides de la fórmula I pueden ser preparados a partir de los correspondientes 21-hidroxi-esteroide del [16 α , 17- β]-ciclo-enos, que tienen la fórmula estructural

15

II

20



donde los símbolos son como se han definido anteriormente.

25

Los esteroides de la fórmula II, son conocidos en general en la técnica; véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 3.927.720, expedida el 10 de febrero de 1976; - - 3.994.935, expedida el 30 de noviembre de 1976, 3.994.584, expedida el 16 de marzo de 1976. Un esteroide de la fórmula

30

II puede ser oxidado al correspondiente aldehído, que tie-

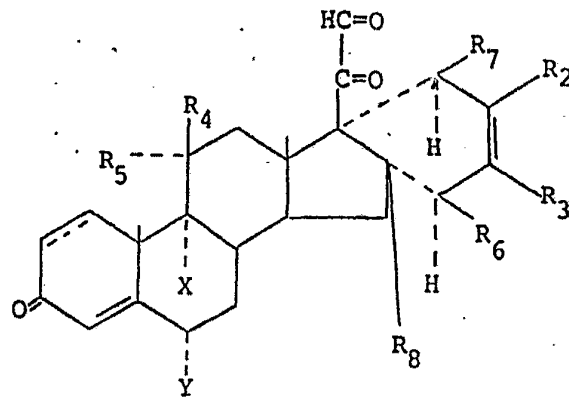
27069

1

ne la fórmula.

III

5



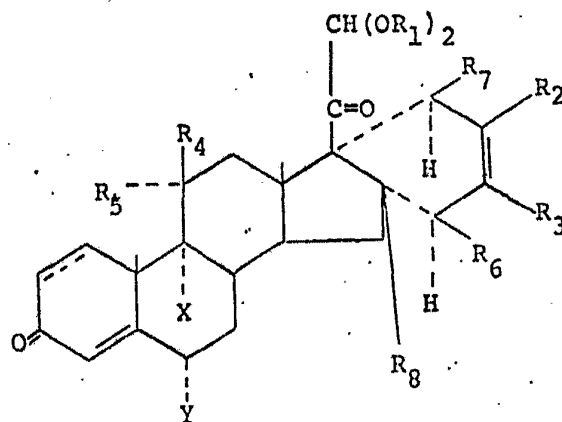
10

utilizando un catalizador, tal como acetato de cobre. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente alcohólico. Si la reacción de oxidación descrita arriba, se realiza en presencia de oxígeno (por ejemplo, haciendo burbujear aire a través de la mezcla de reacción), la reacción dará, generalmente, además de un esteroideal 21-aldehído de fórmula III, el correspondiente esteroideal 21-acetal formado con el disolvente alcohólico (R_1-OH); es decir, un esteroide que tiene la fórmula

20

IV

25

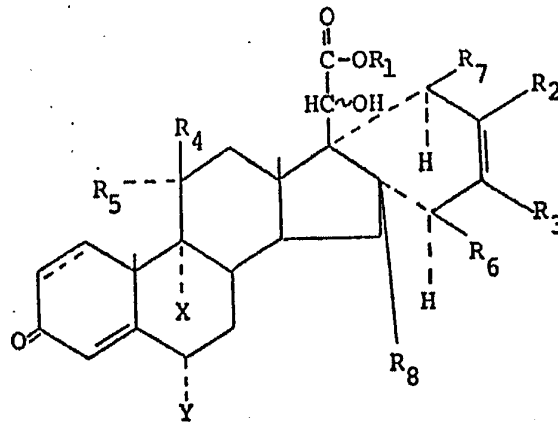
30
27069

La reacción de oxidación se completará, en general, dentro de un periodo de tiempo relativamente corto, es decir, de

1: aproximadamente una hora.

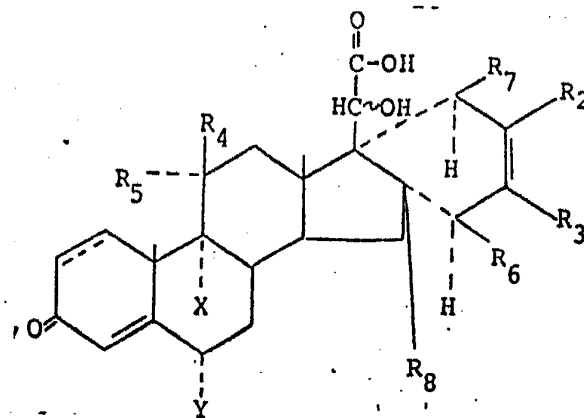
Si se deja que la reacción arriba descrita trans-
curra durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo,
más de unas 24 horas, el producto principal será el éster
5 del ácido 20-hidroxi-21-carboxílico, que tiene la fórmula

V



15 Si hay presente agua como disolvente coadyuvante,
en la reacción de oxidación se deja que la reacción trans-
curra durante un período de tiempo prolongado, se producirá,
además del éster de ácido 20-hidroxi-21-carboxílico de fór-
mula V, el correspondiente ácido 20-hidroxi-21-carboxílico:
20 es decir, un esteroide que tiene la fórmula

VI

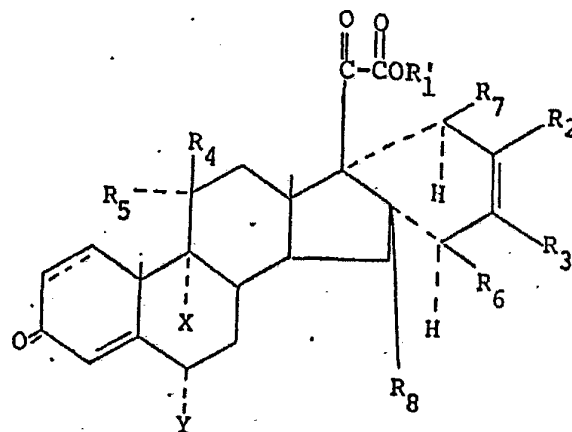


30 Los esteroides de las fórmulas V y VI existen co-

1 no mezclas de 20α - y 20β -hidroxiesteroides. Haciendo reac-
 2 cionar un esteroide de las fórmulas III o IV, o una mezcla
 3 de los mismos, con un cianuro orgánico que actúa como cata-
 4 lizador, con un agente oxidante, con un disolvente inerte,
 5 con un alcohol y con un ácido orgánico, se obtiene el pro-
 6 ducto de la fórmula I. Más específicamente, se puede obte-
 7 ner un producto de la fórmula I, haciendo reaccionar un es-
 8 teroidal 21-aldehído de fórmula III, o el correspondiente
 9 esteroideal-21-acetal de fórmula IV, o una mezcla de los mis-
 10 mos con una mezcla de (i) un cianuro inorgánico como catali-
 11 zador (por ejemplo, un cianuro de metal alcalino, tal como
 12 cianuro potásico); (ii) un agente oxidante, por ejemplo, un
 13 óxido de metal pesado, tal como dióxido de manganeso o dió-
 14 xido de plomo activado, (iii) un disolvente inerte, por
 15 ejemplo, un disolvente hidrocarbonado halogenado, tal como
 16 diclorometano o cloroformo; (iv) un alcohol primario o se-
 17 cundario, R'_1 -OH (en toda la memoria R'_1 es cualquier gru-
 18 po R_1 primario o secundario); y (v) un ácido, por ejemplo,
 19 ácido acético, que sirve para neutralizar el cianuro alcali-
 20 lino catalítico.

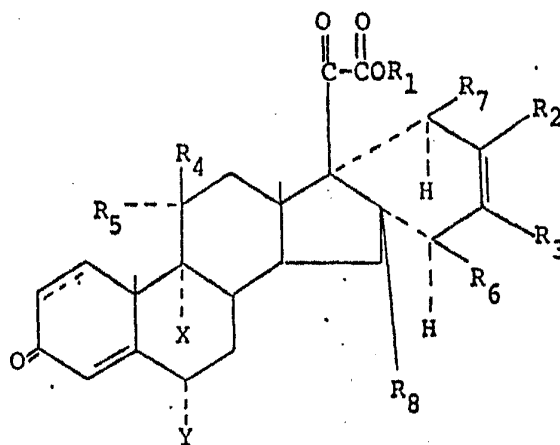
Los productos de la reacción anterior tienen la
 fórmula

VII

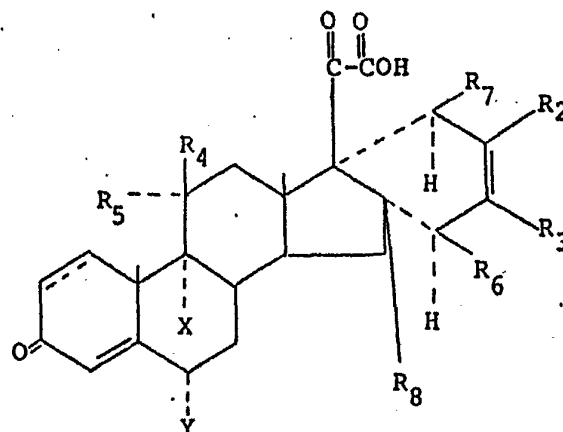


1 Los 20α - y 20β -hidroxiesteroides de las fórmulas V y VI, pueden oxidarse para obtener los correspondientes 20 -cetoesteroides que tienen las fórmulas respectivas.

VIIIa



VIIIb



25 Son ilustrativos de los agentes oxidantes adecuados, el dióxido de manganeso y dióxido de cromo. En el caso en que los 20α - y 20β -hidroxiesteroides que están siendo oxidados, tengan un sustituyente 11β -hidroxi, los productos de las fórmulas I y VIII serán mezclas de 11β -hidroxi y 11β -cetoesteroides.

30 Los ésteres de la fórmula I pueden prepararse también mediante esterificación del correspondiente ácido

27069

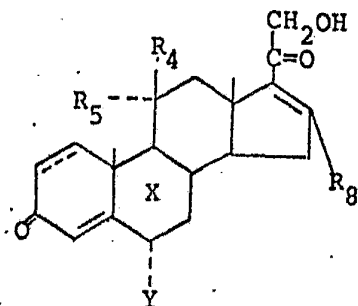
1 esteroidal-21-oico de fórmula VIII. (un esteroide de fórmula VIII puede ser preparado como se describe arriba o, alternativamente, mediante saponificación de un éster de ácido esteroidal-21 oico correspondiente de la fórmula I).

5 Todavía otra vía para la preparación de los productos de la fórmula I, en los que R_1 es un grupo alcohol no terciario de 1 a 10 átomos de carbono, o arilo, es la transesterificación de otro éster de la fórmula I. El esteroide de partida se hace reaccionar con el alcohol apropiado, en presencia de un alcóxido básico (por ejemplo, etóxido sódico o isopropóxido de aluminio) o, preferiblemente, una fuente de ión cianuro (por ejemplo, un cianuro de metal alcalino tal como cianuro sódico o cianuro potásico, para dar el producto de transesterificación.

15 Los esteroides de fórmula I son agentes antiinflamatorios, de uso tópico, útiles, que pueden ser utilizados en lugar de los conocidos glucocorticoides, para el tratamiento de estados tales como dermatitis, psoriasis, quemaduras solares, neurodermatitis, eczema y prurito anogenital. Los esteroides pueden ser administrados en una forma convencional, tal como crema, ungüento, loción o pulverización, en el margen de 0,01 a 5,0% en peso, preferiblemente, de 0,025 a 2,0% en peso.

25 En un procedimiento alternativo, se pueden preparar esteroides de la fórmula I, a partir de los correspondientes 21-hidroxi- Δ^{16} -esteroides, que tienen la fórmula

IX

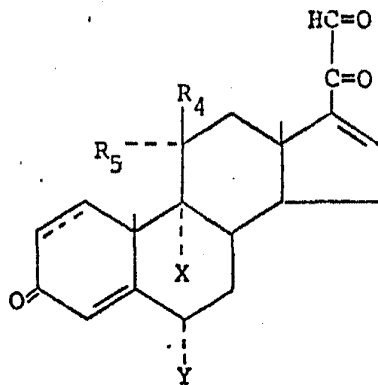


1 convirtiéndose primeramente el grupo 21-hidroxilo en un grupo
 2 de ácido 21-carboxílico y, seguidamente, fusionando los gru-
 3 pos ciclohexano y tetrahidronaftaleno en la posición 16, 17.

5 Los 21-hidroxio- Δ^{16} -esteroides de la fórmula IX,
 6 que constituyen el punto de partida del procedimiento alter-
 7 nativo, o los correspondientes 21-aciloxi esteroides, son
 8 conocidos en la técnica. Los 21-aciloxi esteroides se con-
 9 vierten fácilmente en los correspondientes 21-hidroxioeste-
 10 roides, utilizando técnicas convencionales.

10 Un esteroide de fórmula IX puede ser oxidado al
 11 correspondiente aldehído, que tiene la fórmula

X



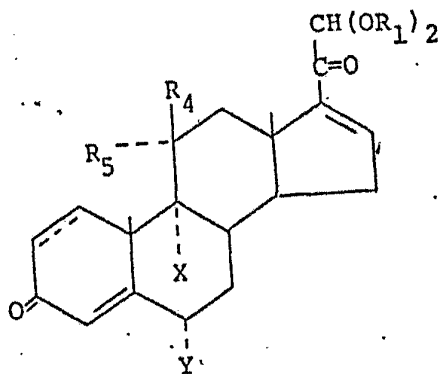
20 utilizando oxígeno (o aire) y un catalizador, tal como ace-
 21 tato de cobre. La reacción puede llevarse a cabo en un di-
 22 solvente alcohólico.

25 Si la reacción de oxidación arriba descrita se
 26 realiza en presencia de oxígeno (por ejemplo, haciendo bur-
 27 bujear aire a través de la mezcla de reacción), la reacción
 28 dará, generalmente, además de un esteroide 21-aldehído de
 29 fórmula X, el correspondiente esteroide 21-acetal formado
 30 con el disolvente alcohólico (R₁-OH); es decir, un esteroi-
 31 de que tiene la fórmula

1

XI

5



10

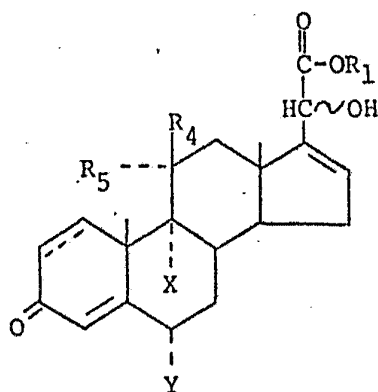
La reacción de oxidación se completará, generalmente, dentro de un periodo de tiempo relativamente corto, es decir, de aproximadamente una hora.

15

Si se deja que la reacción arriba descrita transcurre durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, más de aproximadamente 24 horas, el producto principal será el éster del ácido 20-hidroxi-21-carboxílico, que tiene la fórmula

XII

20



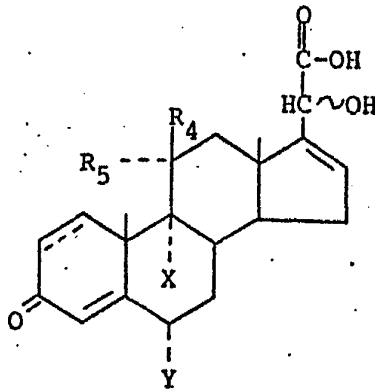
25

Si hay presente agua como disolvente coadyuvante en la reacción de oxidación, se deja que la reacción transcurre durante un periodo de tiempo prolongado, además del éster del ácido 20-hidroxi-21-carboxílico de fórmula XII, se producirá el correspondiente ácido 20-hidroxi-21-carboxílico; es

30

1 decir, un esteroide que tiene la fórmula

XIII



10

Los esteroides de la fórmula XII y XIII existen como mezclas de los 20α - y 20β -hidroxiesteroides.

15

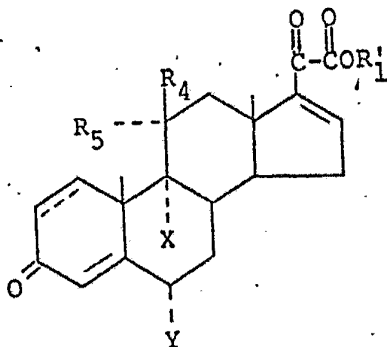
Haciendo reaccionar un esteroide de las fórmulas X u XI, o una mezcla de los mismos, con un cianuro inorgánico catalítico, con un agente oxidante, con un disolvente inerte, con un alcohol y con un ácido orgánico, se obtiene el producto de la fórmula I. Un producto de la fórmula I puede obtenerse, haciendo reaccionar un esteroidal-21-aldehído de fórmula X o el correspondiente esteroidal 21-acetal de fórmula XI, o una mezcla de los mismos, con una mezcla de (i) un cianuro inorgánico catalítico (por ejemplo, un cianuro de metal alcalino, tal como cianuro potásico); (ii) un agente oxidante, por ejemplo, un óxido de metal pesado, tal como dióxido de manganeso o dióxido de plomo activados; (iii) un disolvente inerte, por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado halogenado, tal como diclorometano o cloroformo; (iv) un alcohol primario o secundario, R'_1 -OH (en toda la memoria R'_1 es cualquier grupo R_1 no terciario); y (v) un ácido, por ejemplo, ácido acético, que sirve para neutralizar el cianuro alcalino catalítico. Los productos de la reac

25

30

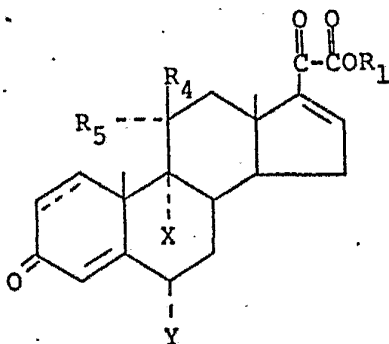
1 ción anterior tienen la fórmula

XIV

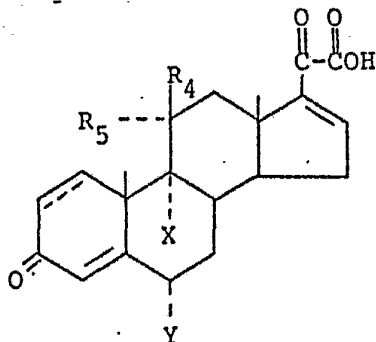


Los 20 - y 20 -hidroxiesteroides de fórmulas XI y XII, pueden oxidarse para obtener los correspondientes beta-cetoesteroides, que tienen las fórmulas respectivas.

XV



XVI



Son ilustrativos de agentes oxidantes adecuados, el dióxido

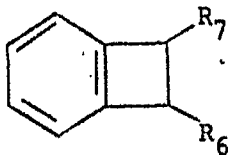
1 de manganeso y el dióxido de cromo. En el caso en que los
20 α - y 20 β -hidroxi-esteroides que están siendo oxidados,
tenga un substituyente 11 β -hidroxi, los esteroides de las
fórmulas XV y XVI, serán mezclas de 11 β -hidroxi y 11 β -ce-
5 tosteroides.

Los compuestos intermedios XV pueden ser prepa-
rados, también por esterificación del correspondiente áci-
do esteroideal 21-oico de fórmula XVI. (Un esteroide de fór-
mula XV puede prepararse como se ha descrito arriba o, al-
10 ternativamente, por saponificación del correspondiente és-
ter del ácido esteroideal 21-oico de fórmula XV).

Todavía otra vía para la preparación de los com-
puestos intermedios de fórmula XV, en los que R₁ es un gru-
po no terciario, es la transesterificación de otro éster de
15 fórmula XIV o XV. El esteroide de partida se hace reaccionar
con el alcohol apropiado, en presencia de un alcóxido bási-
co (por ejemplo, etóxido sódico o isopropóxido de aluminio)
o, preferiblemente, con una fuente de ión cianuro (por ejem-
plo, un cianuro de metal alcalino, tal como cianuro sódico
20 o cianuro potásico), para dar el producto de transesterifi-
cación.

Un esteroide de las fórmulas XIV, XV ó XVI puede
convertirse en el correspondiente producto de fórmula I, ha-
ciéndolo reaccionar con un benzociclobuteno, que tiene la
25 fórmula

XVII

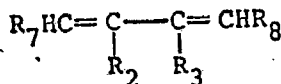


30

27069

1 o con un butadieno, que tiene la fórmula

XVIII



5

utilizando la reacción de Diels-Alder.

En el caso del reaccionante XVIII, la reacción puede llevarse a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte, por ejemplo, orto-diclorobenceno o dietilbenceno. Preferiblemente, la reacción se llevará a cabo sin disolvente, en una atmósfera inerte, a temperaturas de hasta el punto de ebullición de la solución. Puede añadirse a la mezcla un inhibidor de radicales libres.

10

En el caso del reaccionante XVIII, los catalizadores preferidos para la reacción son el cloruro de aluminio anhidro y el bromuro de aluminio anhidro. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano. La reacción de Diels-Alder anteriormente descrita, es altamente selectiva y tiene lugar exclusivamente en el doble enlace de la posición 16, incluso en presencia de la función $\Delta^{1,4}$ -3-ceto. En aquellos casos en los que el butadieno sea inestable en presencia de un ácido de Lewis catalítico, la reacción de Diels-Alder se lleva a cabo en presencia de un inhibidor de radicales libres, a temperaturas elevadas.

15

20

25

Si el esteroide de la fórmula XIV, XV o XVI, contiene un grupo 11β -hidroxi, es conveniente proteger primero el grupo, antes de llevar a cabo la reacción de Diels-Alder. Aunque a una persona experta en la técnica de los esteroides se le ocurrirán numerosos medios para proteger

30

1 el grupo funcional 11, es un método particularmente deseable, la acilación del grupo. La reacción de acilación puede llevarse a cabo, utilizando un anhídrido de ácido, por ejemplo, anhídrido acético, en presencia de un ácido de Lewis catalítico, por ejemplo, éterato de fluoruro de boro.

5 Una vez que se ha llevado a cabo la reacción de Diels-Alder puede separarse el grupo protector, utilizando una técnica convencional.

Ejemplo 1

10 Ester metílico del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-oico.

Se disuelve 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-3,20-diona (1,0 g) en metanol anhidro (170 ml), calentando, y se enfría la solución hasta la temperatura ambiente. Se añade hidrato de acetato cúprico (250 mg) y, agitando, se hace pasar por la solución una lenta corriente de aire. Al cabo de 10 minutos, desaparece el esteroide de partida, para producir esencialmente un material simple menos polar, tal como se juzga mediante cromatografía de capa delgada (TLC).

15 El metanol se evapora en su mayor parte bajo vacío, a la temperatura ambiente; algunos esteroides se separan por precipitación. El concentrado se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La solución cloroformica se lava con una solución diluida de cloruro amónico y con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y se evapora hasta dejar 0,98 g de 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-pregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-al-3,20-diona. Este material muestra una sola mancha por cromatografía de capa del-

25

30

1 gada (cloroformo-metanol, 93:7; gel de sílice) y un espectro infrarrojo compatible con la estructura. Sin embargo, el espectro IR muestra que éste está contaminado con una pequeña cantidad del correspondiente 21-dimetilacetil.

5 Una mezcla del aldehído impuro (950 mg) metanol anhidro (50 ml), diclorometano seco (50 ml), ácido acético glacial (0,9 ml), cianuro potásico (200 mg) y dióxido de manganeso activo (2,1 g), se agita a la temperatura ambiente durante 10 horas. Seguidamente, se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas. La torta de filtración se vuelve a suspender en cloroformo, el cual se somete a reflujo, y se filtra de nuevo. Los filtrados se reúnen, se lavan con una solución diluida de bicarbonato sódico y con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan para proporcionar 0,86 g de un sólido. Este se disuelve en una mezcla de diclorometano y metanol. El diclorometano se separa bajo reflujo, hasta precipitar 675 mg de un sólido. Este se somete de nuevo a purificación como antes, para proporcionar 630 mg del compuesto del título, de punto de fusión: 319-321°C (descomposición, la decoloración se inicia a partir de unos 260°C) con datos espectrales compatibles.

20 Análisis calculado para $C_{30}H_{33}FO_5$: C, 73,15;

H, 6,75;

F, 3,86;

25 Encontrado: C, 72,85;

H, 6,95;

F, 3,65;

Ejemplo 2

30 Ester 1-metiletílico del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetra-
hidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno [16 α ,17-b]-

1 naftalen-21-oico.

Una suspensión de éster metílico del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-oico (490 mg, véase ejemplo 1) en isopropanol seco (30 ml, recientemente destilado en presencia de tomeaduras de magnesio), que contiene cianuro sódico (10 mg), se somete a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 20 minutos, hasta que se obtiene como resultado una solución transparente. Un examen por cromatografía de capa delgada en este momento, muestra la conversión completa del esteroide de partida en un compuesto menos polar. La mezcla se evapora seguidamente a vacío, se disuelve el residuo en cloroformo, se lava con salmuera diluida y con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y se evapora para proporcionar 516 mg del compuesto del título, Una cristalización en acetato de etilo proporciona la muestra analítica del compuesto del título, en forma de agujas incoloras (410 mg), de punto de fusión 269-271 $^{\circ}$ C (descomposición, la decoloración se inicia a partir de unos 250 $^{\circ}$ C), con datos espectrales analíticos.

20 Análisis. Calculado para $C_{32}H_{37}FO_5$: C, 73,82; -

H, 7,16;

F, 3,65;

Encontrado:

C, 73,45;

H, 7,11;

F, 3,47

25

Ejemplo 3

Ester butílico del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-oico.

1 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β ,21-dihidro-
xipregna-1,4-dieno/ $\overline{16\alpha}$,17-b/naftalen-3,20-diona (800 mg)
se disuelve en n-butanol (150 ml), mediante calentamiento.
La solución se enfría hasta la temperatura ambiente, se añá
5 de hidrato de acetato de cobre (250 mg) y se hace burbujear
aire por la solución, agitando durante 30 minutos. La mayo-
ría del n-butanol se separa entonces por evaporación a va-
cío, a 40-42°C. El concentrado se diluye con agua y se ex-
trae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se combi-
10 nan, se lavan con una solución diluida de cloruro amónico
y con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, y se
evaporan para proporcionar 850 mg de 9-fluoro-1',2',3',4'-
-tetrahidro-11 β -hidroxipregna-1,4-dieno/ $\overline{16\alpha}$,17-b/naftalen-
-21-al-3,20-diona. (Este material se somete a caracteriza-
15 ción por espectroscopía. Un examen por cromatografía de ca-
pa delgada muestra la presencia de un compuesto principal,
trazas de material de partida y trazas de otra impureza, me-
nos polar que el material de partida, y que se cree que es
9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-21,21-di-n-bu-
20 toxi-pregna-1,4-dieno/ $\overline{16\alpha}$,17-b/naftalen-3,20-diona).

La mezcla cruda anterior (840 mg) se disuelve en
una mezcla de n-butanol seco (20 ml) y diclorometano (50 ml).
Se añaden ácido acético (0,8 ml) y cianuro potásico (200 mg)
y dióxido de manganeso activo (2,0 g) y se agita la mezcla
25 a la temperatura ambiente, durante 60 horas. (Sería adecua-
do un tiempo de reacción más corto). Seguidamente, la mez-
cla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas.
Los sólidos se lavan con cloroformo, el filtrado y las aguas
de lavado se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sul-
30 fato magnésico anhidro, y se evaporan, para proporcionar el

1 producto crudo, en forma de goma. A partir de éste, se ais-
 la el componente principal, mediante cromatografía de capa
 delgada preparativa (4 placas de gel de sílice de 2,0 mm,
 revestidas con cloroformo-acetato de etilo, 1:1) y se iden-
 5 tifica como el compuesto del título (487 mg). Una cristali-
 zación en acetato de etilo, proporciona 381 mg de la muestra
 analítica del compuesto del título, punto de fusión 245-246
 °C, con datos espectrales compatibles.

10 Análisis calculado para $C_{33}H_{39}FO_5$: C, 74,13;

H, 7,35;

F, 3,55

Encontrado: C, 74,37;

H, 7,41;

F, 3,46

15

Ejemplo 4

Ester 1,1-dietilético del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-te-
 trahidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/-
 naftalen-21-oico.

20 A). Ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-3,20-
 -dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-oico.

25

Una solución de 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-
 -11 β -hidroxipregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-al-3,20-
 -diona (3,0 g, véase ejemplo 1) en una mezcla de diclorome-
 tano (150 ml) y tetrahidrofurano (150 ml), que contiene áci-
 do acético (3,0 ml) y agua (4,0 ml), se agita con dióxido
 de manganeso activado (6,0 g) y cianuro potásico (700 mg),
 durante 20 horas. Seguidamente, se filtra la mezcla y se la-
 van los sólidos con mezcla caliente de cloroformo-metanol
 (7:3). El filtrado y las aguas de lavado se reúnen y se eva-
 poran a vacío. El residuo se lava con agua, se seca, se pu-

30

1 rifica por cromatografía, se cristaliza en metanol-cloroformo, para proporcionar el compuesto del título, de punto de fusión 280 a 281°C (descomposición).

5 B) Ester 1,1-dietilético del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-oico.

10 Por una suspensión de ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-oico (325 mg) en dioxano seco (60 ml), que contiene catalizador de ácido sulfúrico ácido fosfórico (0,4 ml; preparado mediante la adición de la cantidad calculada de pentóxido de fósforo a ácido sulfúrico de 96% para que reaccione con toda el agua), en un recipiente de reacción a presión, se hace pasar una corriente de isobutileno (hasta que se han añadido unos 6 ml). Se cierra el recipiente de reacción y se mantiene a la temperatura ambiente, durante 30 horas, con agitación. La mezcla se vierte en una solución de hidrato de acetato sódico (5,0 g) en agua (500 ml) y se extrae sucesivamente con cloroformo y acetato de etilo. Los extractos se lavan con salmuera, se reúnen, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía por gel de sílice, para proporcionar 145 mg del compuesto del título, de punto de fusión 293-296°C (descomposición), la decoloración se inicia a partir de unos 275°C), después de cristalización en acetona-hexano.

Ejemplo 5

30 Ester 2,2-dimetilpropílico del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/naftalen-21-oico.

1 Una solución de ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetra-
 hidro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17- β /naf-
 talen-21-oico, (éster metílico, en dioxano seco (20 ml), des-
 tilado sobre sodio) y piridina seca (15 ml), se somete a re-
 flujo con alcohol neopentílico (2,2 g) y cianuro sódico (100
 5 mg), bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 18 horas. La
 solución resultante se evapora a vacío, y el residuo se di-
 suelve en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con
 solución diluida de cloruro sódico y con agua, se seca so-
 bre sulfato sódico anhidro, y se evapora a vacío. Se disuel-
 ve el residuo en cloroformo-hexano (9:1) y se cromatografía
 10 por una columna de gel de sílice-35 g. La elución con clo-
 roformo-hexano (9:1) proporciona 540 mg de material. La cris-
 talización en acetona-hexano proporciona 460 mg de una mues-
 tra analítica del compuesto del título, de punto de fusión
 15 329-331°C (descomposición).

Análisis calculado para: C₃₄H₄₁F₅O₅: C, 74,42;

H, 7,53;

F, 3,46.

20'

Encontrado:

C, 74,39;

H, 7,73;

F, 3,37.

Ejemplo 6

25 Ester metílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-
 pregna-1,4-dieno/16 α ,17- δ /ciclohexen-21-oico.

Una solución de 1,2 g de 9-fluoro-11 β ,21-dihidro-
 xipregna-1,4-dieno/16 α ,17- δ /ciclohexen-3,20-diona y 300 mg
 de acetato de cobre en 150 ml de metanol, se agita a la
 temperatura ambiente, durante una hora, mientras se hace
 burbujear una corriente de aire a través de la solución. El
 30

1 disolvente se evapora a vacío a 30°C. El residuo se diluye
 con agua y se extrae con cloroformo, y seguidamente, con
 acetato de etilo. La solución clorofórmica y la solución en
 acetato de etilo; se lavan con solución acuosa de cloruro
 5 amónico (10%) con agua, se secan sobre sulfato sódico anhi-
 dro, se evaporan a vacío y se combinan para dar 1,3 g de un
 sólido. El espectro IR del sólido muestra que es una mez-
 cla aproximadamente equimolar de los derivados 21-aldehído
 y 21-dimetilacetal del esteroide de partida.

10 El producto sólido de la reacción anterior (1,3
 g) se agita en una mezcla de 50 ml de metanol seco y 50 ml
 de diclorometano seco, a la temperatura ambiente, durante
 unas 16 horas, con dióxido de manganeso activado (2,0 g).
 ácido acético glacial (1,0 ml) y cianuro potásico (200 mg).
 15 La suspensión se filtra a través de un lecho de Hyflo y se
 lava con cloroformo. El filtrado y las aguas de lavado se
 reúnen, se lavan y se secan sobre sulfato magnésico anhidro.
 El disolvente se evapora a vacío, para dar 1,1 g de un só-
 lido. Este se disuelve en cloroformo y se cromatografía por
 20 una columna de gel de sílice-31 g. La elución en cloroformo
 proporciona 930 mg de material. La cristalización en ace-
 tona-hexano proporciona 650 mg del compuesto del título, de
 punto de fusión 256-258°C, con datos espectrales compati-
 bles.

25 Análisis calculado para $C_{28}H_{31}FO_5$: C, 70,57;
 H, 7,06;
 F, 4,29.
 Encontrado: C, 70,66;
 H, 7,11;
 F, 4,02

1

Ejemplo 7

Ester 1-metilestérico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno-16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico.

5

Una solución de 480 mg de ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno-16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico, éster metílico, (véase ejemplo 1), y 85 mg de cianuro sódico en 65 ml de alcohol isopropílico seco, se agita bajo una atmósfera de nitrógeno, a 100 \pm 0,5, durante unas 16 horas. La solución resultante se evapora a vacío y el residuo se disuelve en cloroformo y se lava con 25 ml de agua.

10

La capa acuosa se satura con cloruro sódico y se extrae con cloroformo. Las soluciones cloroformicas se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a vacío. El residuo se disuelve en cloroformo-hexano (7:3) y se cromatografía por una columna de gel de sílice-25 g. La elución con cloroformo-hexano (7:3) proporciona 370 mg de material. La cristalización en acetona-hexano proporciona 300 mg del compuesto del título, de punto de fusión 226-228 \pm 0,5, con datos espectrales compatibles.

15

20

Análisis calculado para C ₂₈ H ₃₅ FO ₅ :	C, 71,46;
	H, 7,50;
	F, 4,04
Encontrado:	C, 71,47;
	H, 7,44;
	F, 3,82

25

Ejemplo 8

Ester butílico, del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno-16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico.

Una mezcla de 1,0 g de 9-fluoro-11 β ,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-16 α ,17-d/ciclohexen-3,20-diona y 250 mg

30

27069

1 de acetato de cobre en 50 ml de diclorometano y 30 ml de n-
-butanol, se agita a la temperatura ambiente, durante 1 ho-
ra, mientras se hace burbujear por la solución una lenta co-
rriente de aire. Como la velocidad de oxidación es extrama-
5 damente lenta, el diclorometano se evapora y es reemplazado
por 50 ml de n-butanol. Se añaden otros 200 mg de acetato de
cobre y se continúa la reacción durante 1,5 horas cuando
desaparece el material de partida. Seguidamente, se evapora
el disolvente a vacío a 35-40°C, y se diluye el residuo con
10 200 ml de agua, y se extrae con diclorometano y, seguidamen-
te, con acetato de etilo. La solución en diclorometano y la
solución en acetato de etilo se lavan con solución de cloru-
ro amónico (10%) y con agua, se reúnen, se secan sobre sul-
fato sódico anhidro y se evaporan a vacío, para dar 1,2 g
15 de sólido. El espectro RMN del sólido, muestra que es una
mezcla aproximadamente equimolar de los derivados 21-alde-
hído y 21-di-n-butylacetal del esteroide de partida.

El producto sólido de la reacción (1,2 g) se di-
suelve en 50 ml de diclorometano seco y 30 ml de n-butanol
20 seco, y se agita a la temperatura ambiente, durante unas 16
horas, con 2,0 g de dióxido de manganeso activado, 1,0 ml
de ácido acético glacial y 200 mg de cianuro potásico. Se
conecta al matraz un tubo de cloruro cálcico anhidro, para
evitar el contacto con la humedad. Al cabo de 20 horas, se
25 añaden otros 2,0 g de dióxido de manganeso activado y 200
mg de cianuro potásico. La suspensión se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 7 horas, se filtra a través de un
lecho de Hyflo y se lava a fondo con diclorometano. El fil-
trado y las aguas de lavado se reúnen y se lavan con solu-
ción saturada de bicarbonato sódico y con agua, se secan
30

1 sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a vacío. El compuesto del título presente en el residuo no puede ser separado con éxito de las impurezas sobre placa de cromatografía de capa delgada, de gel de sílice, previamente recubierta.

5 Sin embargo, puede ser purificado con éxito sobre placa de cromatografía de capa delgada, de gel de sílice, previamente recubierta, de E. Merck (2 mm, 2,5:97,5 metanol-cloroformo) para dar 400 mg de una espuma. La cristalización en acetato de etilo-hexano proporciona 330 mg del compuesto del título, de punto de fusión 203 a 209°C, con datos espectrales compatibles.

10

Análisis calculado para $C_{29}H_{37}FO_5$: C, 71,87;

H, 7,70;

F, 3,92

15

Encontrado: C, 71,98;

H, 7,73;

F, 3,62

Ejemplo 9

20: Ester metílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17- δ /ciclohexen-21-oico.

Una solución de 4,9 g de 9-fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17- δ /ciclohexeno y 1,1 g de acetato de cobre en 300 ml de metanol, se hace reaccionar con aire, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (primer párrafo) para dar 5,0 g de una mezcla aproximadamente equimolar de los derivados 21-aldehído y 21-dimetilacetal del esteroide de partida.

25

El producto sólido de la reacción anterior (4,5 g) se agita en una mezcla de 250 ml de metanol seco y 250 ml de diclorometano seco, a la temperatura ambiente, duran-

30

1 te unas 16 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno, con dióxido de manganeso activado (7,0 g), ácido acético glacial (4,0 ml) y cianuro potásico (700 mg). La suspensión resultante se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas, y se lava con cloroformo-metanol (9:1). El filtrado y las aguas de lavado se reúnen y se evaporan a vacío, para dar 5,6 g de un sólido. Este se disuelve en cloroformo-hexano (9:1) y se cromatografía por una columna de gel de sílice 100 g. La elución con cloroformo-hexano (9:1) proporciona 4,2 g de material, 1,5 g del cual es cristalizado en acetona-hexano, para dar 900 mg de una muestra analítica del compuesto del título, de punto de fusión 256-258°C.

Análisis calculado para $C_{28}H_{35}FO_5$: C, 71,46;

H, 7,50;

F, 4,04

15

Encontrado:

C, 71,38;

H, 7,50;

F, 3,95

Ejemplo 10

20

Ester etílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxo-pregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico.

A) Ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxo-pregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico.

25

Una solución de éster metílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico (2,5 g) en una mezcla de 110 ml de metanol y 200 ml de tetrahidrofurano, se agita con una solución de 640 mg de hidróxido potásico en 10 ml de agua, durante 1,0 hora, bajo una atmósfera de nitrógeno. Seguida-

30

1 mente, se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico al 5%, y se evapora a vacío. La suspensión resultante se mezcla con agua y se filtra, para proporcionar 700 mg del compuesto del título, de punto de fusión 234 a 238°C.

5 El filtrado se evapora a vacío y se lava con cloroformo-metanol (4:1). Los disolventes se evaporan, para proporcionar 1,4 g de la forma hidratada del compuesto del título, de punto de fusión 215-240°C.

10 B) Ester etílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/[16 α ,17 δ]/ciclohexen-21-oico.

15 A una suspensión de 235 mg de ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/[16 α ,17 δ]/ciclohexen-21-oico en 5,0 ml de diclorometano seco, se añaden sucesivamente 0,5 ml de trietilamina y 0,068 ml de cloruro de pivaloilo. Después de agitar la solución resultante a la temperatura ambiente, durante 15 minutos, se añaden 0,116 ml de etanol absoluto. Al cabo de 3,0 horas, se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico al 50%, se vierte en 20; agua, y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía de capa delgada preparativa, para aislar 97 mg del compuesto del título, punto de fusión 198 a 200°C.

25 Ejemplo 11

Ester 1,1-dimetiletílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/[16 α ,17 δ]/ciclohexen-21-oico

Una solución de 700 mg de ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/[16 α ,17 δ]-

1 ciclohexen-21-oico (véase ejemplo 10A) en 60 ml de dioxano
seco, que contienen 12 ml de isobutileno y 0,7 ml de un ca-
talizador de ácido sulfúrico/ácido fosfórico (preparado me-
diante la adición de pentóxido de fósforo a ácido sulfúrico
5 de 96%) se mantiene en un recipiente de reacción a presión,
a la temperatura ambiente, durante 24 horas. Seguidamente,
se hace pasar por la solución una corriente de nitrógeno se-
co, para separar el exceso de isobutileno, y se vierte la
mezcla en una solución saturada de bicarbonato sódico. El
10 esteroide se aísla por extracción con clorofoma y la solu-
ción clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato
magnésico anhidro y los disolventes se evaporan. Los 760 mg
de residuo se someten a cromatografía por una columna de gel
de sílice, para aislar 500 mg del compuesto del título, de
15 punto de fusión 209 a 210°C, después de cristalización en
acetona-hexano.

Ejemplo 12

Ester 2,2-dimetilpropílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-
-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico.

20 Una solución de éster metílico del ácido 9-fluo-
ro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclo-
hexen-21-oico (25 mg) en 2,0 ml de dioxano seco, que contie-
ne 400 mg de alcohol neopentílico seco y 5,0 mg de cianuro
sódico, se somete a reflujo en condiciones anhidras, duran-
25 te 2,0 horas. Seguidamente, se enfría la mezcla, se añade
sobre agua y se extrae con clorofoma. El extracto clorofór-
mico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico an-
hidro, se evapora, y se cristaliza el residuo en acetato de
etilo-clorofoma, para proporcionar 23 mg del compuesto del
30 título, de punto de fusión 288°C (descomposición, la decolo-
27069

1 ración se inicia antes del punto de fusión).

Ejemplo 13

Ester metílico del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-
-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-b/nafta-
5 len-21-oico.

A) 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4,16-trieno-
-21-carboxaldehído y 9-fluoro-11 β -hidroxi-21-dimetoxi-
pregna-1,4,16-trieno-3,20-diona.

10 Una solución de 9-fluoro-11 β ,21-dihidroxipregna-
-1,4,16-trieno-3,20-diona (1,7 g) se disuelve en 300 ml de
metanol, calentando, y se enfría la solución hasta la tempe-
ratura ambiente. Se añaden 100 mg de acetato de cobre y se
hace pasar una corriente de aire por la solución, agitando.
15 En unos 20 minutos desaparece el material de partida, para
dar compuestos menos polares, como se indica mediante cro-
matografía de capa delgada. Seguidamente, se evapora la so-
lución a vacío, se lava el sólido residual, sucesivamente,
con una solución diluida de cloruro amónico con agua, y se
seca para proporcionar una mezcla esencialmente equimolar
20 (1,9 g) del aldehído del título (en forma de su hidrato) y
el acetal del título, como lo indica el espectro RMN. Cuan-
do se seca a vacío (125-130°C), 0,5 mm de Hg) durante 2,0
horas, este material se convierte en una mezcla esencial-
mente equimolar (1,77 g) del aldehído y acetal del título,
25 como se demuestra mediante el espectro RMN o infrarrojo.

B) Ester metílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-dio-
xopregna-1,4,16-trieno-21-oico.

Una solución agitada de la mezcla de aldehído y
acetal preparada en la parte A (1,75 g), en una mezcla de
30 100 ml de diclorometano anhidro y 20 ml de metanol anhidro,

1 se añaden sucesivamente 4,0 g de dióxido de manganeso ac-
tivado, 500 mg de cianuro potásico y 0,5 ml de ácido acéti-
co glacial. En menos de 1,0 horas, desaparecen los materia-
5 les de partida, para dar esencialmente un compuesto simple-
menos polar, como lo indica la cromatografía de capa delga-
da. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de
tierra de diatomeas, y la torta de filtración se lava con
varias pequeñas porciones de una mezcla caliente de diclo-
rometano-metanol. El filtrado y las aguas de lavado se com-
10 binan y se evaporan hasta dar un residuo sólido, el cual
se lava con agua y se seca. La cristalización del material
resultante en metanol-diclorometano (con separación del di-
clorometano por evaporación) proporciona 1,4 g del compues-
to del título, de punto de fusión 284-286°C.

15 C) Ester metílico del ácido 9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-
-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17- β -naf-
talen-21-oico.

Una solución de éster metílico del ácido 9-fluoro-
-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4,16-trieno-21-oico (100
20 mg) en 5,0 ml de benzociclobuteno, que contienen 6,0 mg de
4,4'-tiobis-6-t-butyl-meta-cresol se somete a reflujo, bajo
atmósfera de nitrógeno, durante 10 horas. Se separa un sólido
de la solución. El benzociclobuteno sin reaccionar se
recoge mediante destilación a vacío, y el residuo del cal-
25 derín se cristaliza en metanol-diclorometano (mediante se-
paración del diclorometano por evaporación) para dar el com-
puesto del título, de punto de fusión 325 a 326°C (la decolo-
ración se inicia a partir de unos 295°C).

Ejemplo 14

Acido 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4,16-trieno-

1 -21-oico.

Una solución de éster metílico del ácido 9-fluoro-
 -11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4,16-trieno-21-oico (100
 mg; véase ejemplo 1B) en una mezcla de 15 ml de metanol y 15
 5 ml de tetrahidrofurano, se agita con 1,0 ml de hidróxido só-
 dico 3 molar, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 2,0
 horas. Seguidamente, se acidifica la mezcla con ácido clor-
 hídrico al 5% y se evapora hasta dar un residuo. El residuo
 se lava con agua y se cristaliza en cloroforno-metanol para
 10 dar el compuesto del título. Este material se vuelve negro
 cuando se calienta a 400°C, pero no funde.

El esteroide de este ejemplo puede esterificarse
 mediante el uso de técnicas convencionales y, seguidamente,
 hacerse reaccionar con un benzociclobuteno, como se descri-
 be en el Ejemplo 13C, para dar un producto de la fórmula I.

15

Ejemplo 15

Ester n-butilico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dime-
til-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexan-21-oico,

20 A) 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4,16-trieno-
-21-carboxialdehído y 9-fluoro-11 β -hidroxi-21-dineto-
xipregna-1,4,16-trieno-3,20-diona.

Una solución de 1,7 g de 9-fluoro-11 ,21-dihidro
 xipregna-1,4,16-trieno-3,20-diona se disuelve en 300 ml de
 metanol, calentando; y la solución se enfría hasta la tem-
 peratura ambiente. Se añaden 100 mg de acetato de cobre y se
 hace pasar una corriente de aire por la solución, bajo agi-
 tación. En unos 20 minutos desaparece el material de partida
 para dar compuestos menos polares, como se indica mediante
 cromatografía de capa delgada. Seguidamente, se evapora la
 solución a vacío, el sólido residual se lava sucesivamente

30

27069

1 con una solución diluida de cloruro amónico con agua, y se
seca para proporcionar una mezcla esencialmente equimolar
(1,9 g) del aldehído del título (en forma de su hidrato)
y del acetal del título, como se indica mediante espectro
5 RMN. Cuando se seca a vacío (125-130°C, 0,5 mm de Hg) du-
rante 2,0 horas, este material se convierte en una mezcla
esencialmente equimolar (1,77 g) del aldehído y acetal del
título, como se demuestra mediante espectros RMN e infrarro-
jo.

10 B) Ester metílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-3,20-
-dioxopregna-1,4,16-trieno-21-oico.

A una solución agitada de la mezcla de aldehído y
acetal preparada en la parte A, en una mezcla de 100 ml de
diclorometano anhidro y 20 ml de metanol anhidro, se añaden
15 sucesivamente 4,0 g de dióxido de manganeso activado, 500
mg de cianuro potásico y 0,5 ml de ácido acético glacial.
En menos de 1,0 horas, desaparecen los materiales de parti-
da, para dar esencialmente un compuesto simple menos polar,
como se indica mediante cromatografía de capa delgada. La
mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de tierra
20 de diatomeas, y la torta de filtración se lava con varias
pequeñas porciones de una mezcla caliente de diclorometano-
metanol. El filtrado y las aguas de lavado se reúnen y
se evaporan hasta dar un residuo sólido, que se lava con
25 agua y se seca. La cristalización del material resultante
en metanol-diclorometano (con separación de diclorometano
por evaporación) proporciona 1,4 g del compuesto del título,
de punto de fusión 284 a 286°C.

30 C) Ester metílico del ácido 11 β -(acetiloxi)-9-fluoro-3,20-
-dioxopregna-1,4,16-trieno-21-oico.

1 Una solución de éster metílico de 9-fluoro-11 β -
-hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4,16-trieno-21-oico (400 mg)
en una mezcla de 9,0 ml de ácido acético glacial y 9,0 ml
anhídrido acético, que contiene 200 mg de ácido para-toluen-
5 sulfónico, se agita a la temperatura ambiente, durante 24
horas. Se añaden 300 mg de acetato sódico y se vierte la
mezcla en 200 ml de agua helada, con agitación. El sólido
que se separa se aísla por filtración, se lava con agua y
se seca, para dar 400 mg del compuesto del título, que está
10 contaminado solamente con impurezas en cantidades traza,
tal como se juzga mediante cromatografía de capa delgada.
La cristalización de este material en acetato de etilo-he-
xano, proporciona 350 mg del compuesto del título, de pun-
to de fusión 235 a 236°C.

15 D) Ester metílico del ácido 11 β -(acetiloxi)-9-fluoro-1',-
2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno- $\Delta^{16\alpha}$,17-d γ ciclo-
hexen-21-oico.

A una solución agitada de éster metílico del áci-
do 11 β -(acetiloxi)-9-fluoro-3,20-dioxopregna-1,4,16-trieno-
20 -21-oico (320 mg) en 25 ml de diclorometano anhidro, que con-
tiene 100 mg de cloruro de aluminio, se añaden 0,25 ml de
2,3-dimetil-1,3-butadieno. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente durante 1,5 horas, se vierte en agua, y se
extrae con diclorometano. El extracto en diclorometano se
25 lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y
se evapora hasta dar un residuo de 300 mg. Este se somete a
cromatografía por una columna de gel de sílice (10 g) para
aislar el compuesto del título (265 mg). La cristalización
en acetato de etilo-hexano proporciona agujas (160 mg), de
30 punto de fusión 172 a 173°C.

- 1 E) Ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico.

Una solución de éster metílico del ácido 11 -(acetiloxi)-9-fluoro-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico, (235 mg) en una mezcla de 5 100 ml de metanol del 90% y 10 ml de tetrahidrofurano, que contiene 2,0 ml de hidróxido sódico 3 M, se agita bajo una atmósfera de nitrógeno, en un baño a 60-70°C, durante 2-3 horas. La mezcla se acidifica con la cantidad mínima del 10 ácido clorhídrico al 5%, y se evapora a vacío. El residuo se trata con agua y se seca, para dar 195 mg del compuesto del título. La cristalización en una mezcla de cloroformo-metanol proporciona la muestra analítica del compuesto del título, de punto de fusión 236 a 239°C.

- 15 F) Ester n-butílico del ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico.

A una solución de ácido 9-fluoro-11 β -hidroxi-1',2'-dimetil-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16 α ,17-d/ciclohexen-21-oico (175 mg) en diclorometano (40 ml) que contiene unas pocas gotas de metanol, se añade un exceso de una solución etérea de diazobutano. Al cabo de 5 minutos, se destruye el exceso de diazobutano, mediante la adición de 20 unas pocas gotas de ácido acético. La solución se evapora hasta sequedad, y el residuo se cristaliza en acetona-hexano, para dar 127 mg del compuesto del título, de punto de 25 fusión 209-211°C.

Ejemplo 16

- 30 Ester octílico del ácido (11 β ,16 β)-9-fluoro-1',2',3',4'-tetrahidro-11-hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/16,17-b/

1 naftalen-21-oico.

Una solución de 500 mg (0,96 milimoles) de éster
 1-metiletílico del ácido (11 β , 16 α)-9-fluoro-1',2',3',4'-
 -tetra-11-hidroxi-3,20-dioxopregna-1,4-dieno/[16,17-b]nafta-
 5 len-21-oico, y 40 mg de cianuro sódico en 40 ml de octanol-
 -1 seco (destilado sobre hidruro cálcico), se agitó a 130°C,
 bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1,5 horas. La solución
 resultante se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en di-
 clorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico
 10 anhidro, y se evaporó a vacío, para dar un residuo que
 se disolvió en cloroformo-hexano (7:3) y se cromatógrafió
 por una columna de gel de sílice (20 g). La elución con clo-
 roformo-hexano (7:3) proporcionó 465 mg (97%) del producto.
 La cristalización en acetona-hexano proporcionó 370 mg (74%)
 15 del producto, de punto de fusión 215-216°C.

Análisis calculado para $C_{37}H_{47}FO_5$: C, 75,22 H, 8,02;

F, 3,22

Encontrado:

C, 75,34; H, 8,23;

F, 3,21

20

25

30

27069

1

REIVINDICACIONES

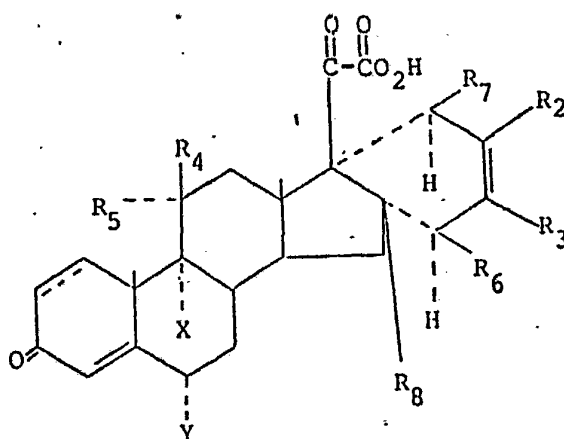
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para preparar un esteroide de la fórmula

15



20

y sus ésteres, o del derivado 1,2-deshidro del mismo, donde R₁ es hidrógeno o halógeno; Y es hidrógeno, flúoro o metilo; R₄ es cloro, fluoro o hidróxi y R₅ es hidrógeno o R₄ y R₅ son, conjuntamente, O; R₂ y R₃ son iguales o diferentes, y son hidrógeno, alcoholo o arilo, o tomados conjuntamente con el do-
ble enlace al cual están unidos, forman un anillo bencénico; R₆ y R₇ son iguales o diferentes y son hidrógeno, alcoholo, alcoxi, formilo, alcohol- $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -O, fenilo o ciano, cuando R₃ y R₄ están separados, con la condición de que cuando R₆ y R₇ son

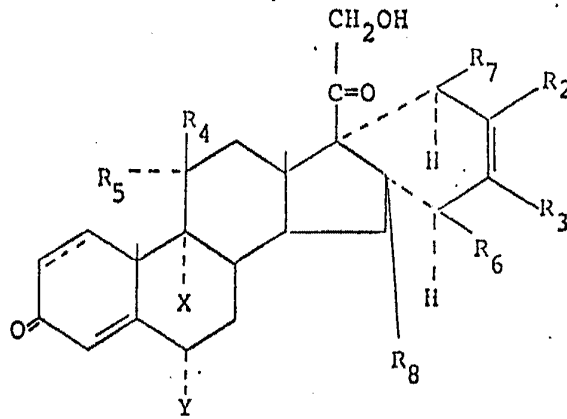
25

30

diferentes, uno de los R_6 y R_7 es hidrógeno; R_8 es hidrógeno o $-CH-R_9R_{10}$, donde R_9 y R_{10} son iguales o diferentes, y son hidrógeno o alcohol, caracterizado porque se oxida el correspondiente 21-hidroxi esteroide de la fórmula

5

10



15

2a.- Un procedimiento para preparar un esteroide.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

20

Esta Memoria consta de TREINTA Y SEIS hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12. MAR 1980

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,