

mc/

Caso 7435

16 NOV 1951

272044



272044

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento químico para la preparación de compuestos esteroideos anti-inflamatorios "

====:OOO:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Esta invención se refiere, de un modo general a nuevos compuestos esteroideos y al procedimiento para la

272044



5 preparación de los mismos. Más particularmente, se refiere a un procedimiento para preparar compuestos 17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona y 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona, sus derivados 9-halo y los derivados ésteres-21 y desoxi-21 de los mismos. En este procedimiento se parte, para preparar estos compuestos, de los correspondientes 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenados-4-pregneno-3,20-dionas, sus derivados 9-halo, y los ésteres-21 de los mismos.

10 Estos compuestos 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona y 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona, sus derivados 9-halo, y los derivados ésteres-21 y desoxi-21 de los mismos, poseen actividad anti-inflamatoria, anti-reumática artrática y gluco corticoide, en un grado elevado y son especialmente valiosos para el tratamiento de la artritis y enfermedades relativas, dado que pueden ser administrados por su acción similar a la cortisona en dosis extremadamente bajas, minimizando por lo tanto los efectos laterales indeseados. Más particularmente, estos compuestos, en contraste con la cortisona y compuestos similares, poseen propiedades de excreción de sodio extremadamente altas mientras que al mismo tiempo carecen de propiedades de excreción de potasio apreciables, siendo así también agentes diuréticos convenientes.

20 Estos compuestos 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona y 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona, sus derivados 9-halo, y los derivados ésteres-21 y desoxi-21

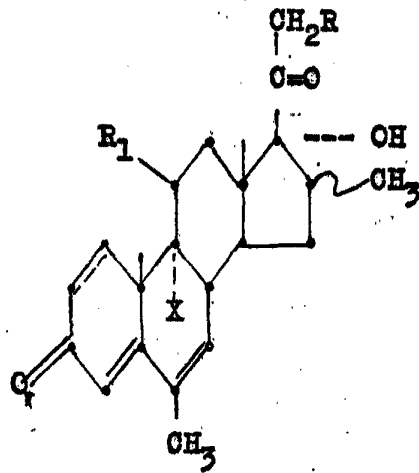
30



272044

de los mismos, a que se refiere la presente invención, pueden ser químicamente representados por la siguiente fórmula:

5



10

en donde R es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, hidroxil y aciloxil, R₁ es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidroxil y keto, X es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y halógeno, y la línea de trazos entre los carbonos 1 y 2 indica que la posición puede ser saturada o insaturada.

15

20

El procedimiento de la invención comprende deshidrogenar 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4-pregneno-3,20-diona 21-ésteres, 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-ésteres, y derivados 9-halo de los mismos para producir los 4,6-pregnadieno y 1,4,6-pregnatrieno 21-ésteres respectivamente, convirtiendo estos compuestos a sus derivados desoxi-21. La deshidrogenación del material inicial 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4-pregneno-3,20-diona se logra tratando un 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4-pregneno-3,20-diona 21-éster con cloranil

25

30

272044



(tetracloroquinona) para obtener el correspondiente 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-éster. La deshidrogenación del 4,6-pregnadieno así obtenido se logra con dióxido de selenio para producir el 11-oxigenado-17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-éster. Estos 21-ésteres se sujetan a hidrólisis alcalina suave para formar los alcoholes 21-libres, y son reactivados con un haluro sulfonil alcano bajo formando por lo tanto los sulfonatos alcano bajo-21 de 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-dionas y 17 α ,21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-dionas, y derivados 9-halo de los mismos; estos compuestos sulfonato alcanos bajo-21 son reactivados con un yoduro de metal alcali formando por lo tanto 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-dionas, 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-dionas, y derivados 9-halo de los mismos, los cuales a la reacción con un agente reductor son convertidos a los correspondientes 17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-dionas, 17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-dionas, y derivados 9-halo de los mismos.

La deshidrogenación con cleranil, de esta invención, es llevada a cabo empleando los éster-21 del material inicial para prevenir la degradación extensiva de la cadena lateral dihidroxi-acetona. La reacción es convenientemente llevada a cabo juntando los reactivos en un medio solvente tal como un éster alcanoil bajo, alcoholes,

7700



ácidos orgánicos o mezclas de ésteres y ácidos. Los ejemplos típicos de tales solventes son acetato etil, acetato propil, alcohol etil, alcohol t-butil, ácido acético o mezclas de acetato etil y ácido acético, y similares. En un método para producir los compuestos de muestra invención el acetato-21 de 11 β , 17 α , 21-trihidroxil-6 α , 16 α -dimetil-4,6-pregneno-3,20-diona es suspendido en acetato etil y ácido acético y mezclado con aproximadamente dos veces su peso de cloranil. La suspensión es calentada a la temperatura de reflujo bajo nitrógeno por un período de alrededor de 15 a 20 horas para formar el correspondiente 21-acetato de 11 β , 17 α , 21-trihidroxil-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona. El producto resultante es convenientemente recuperado por extracción con un solvente orgánico seguido por cromatografía en alumina activada. En lugar de cloranil (tetracloroquinona), pueden usarse también otras quinonas substituídas.

De manera similar, el 21-acetato del compuesto 11-keto correspondiente, 17 α , 21-dihidroxil-6 α , 16 α -dimetil-4,6-pregneno-3, 11, 20-triona 21-acetato, es convertido a 17 α , 21-dihidroxil-6, 16-dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 11, 20-triona 21-acetato. En un método alternativo para preparar el compuesto 11-keto el compuesto 11-hidroxi correspondiente es oxidado con una solución de trióxido de cromo en ácido acético. De esta manera, cuando el 11 β , 17 α , 21-trihidroxil-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-acetato es puesto en contacto con una solución de trióxido de cromo en ácido acético se forma el 17 α , 21-dihidroxil-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnatrieno-3, 11, 20-triona

17 OCT 1957

21-acetato.

El procedimiento de deshidrogenación con dióxido de selenio es convenientemente llevado a cabo juntando el 17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-éster, y dióxido de selenio en presencia de un solvente orgánico tal como, por ejemplo, dioxano, un solvente alcohol tal como t-butano, etc., y calentando la mezcla a una temperatura elevada. Se ha encontrado deseable al llevar a cabo esta reacción, tener mercurio presente en la mezcla de reacción en pequeñas cantidades, preferiblemente una o dos gotas con el objeto de suprimir la formación de productos derivados indeseados. Cuando se usa t-butanol como solvente, es ordinariamente preferible llevar a cabo esta reacción en el punto de ebullición del solvente, bajo cuyas condiciones la reacción se completa ordinariamente en alrededor de quince horas. La mezcla de reacción es ordinariamente filtrada, eliminando por lo tanto el selenio metálico, y la solución filtrada es evaporada hasta secarla in vacuo para obtener el deseado 17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-éster, tal como, por ejemplo, 11 β -17 α , 21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-acetato, 17 α , 21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11-20-triona 21-acetato y similares. El material crudo obtenido de este modo es convenientemente purificado por cromatografía de tira de papel, o, si se desea, por cromatografía usando gel sílice, alúmina activada y similares. Después de la separación del producto deshidrogenado de material inicial no reactivado, el producto puede ser purificado adicionalmente, si se desea, por recristalización en

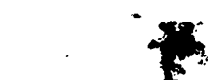


un solvente tal como acetato etil, etil acetato-petróleo éter y similares.

5 Esta invención también se refiere a la preparación de los derivados desoxi-21 de 17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona y 17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona en sus compuestos, o sea, 17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-dionas y 17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-dionas, y derivados 9-halo de los mismos.

10 Para llevar a cabo el proceso para preparar estos derivados desoxi-21, un halure sulfonil alcanó tal como cloruro sulfonil-metano, es reactivado con 17 α -21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona, 17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona, y sus derivados 9-halo. La reacción es convenientemente llevada a cabo uniendo los reactivos en solución en un amina terciario tal como piridina y preferiblemente a una temperatura de alrededor de 0-50°C, bajo cuyas condiciones la reacción se completa ordinariamente en una hora aproximadamente. La mezcla de reacción es diluida con agua, y el material que se precipita es recuperado y secado para dar el correspondiente 17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-metano sulfonato, 17 α -21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21 metano sulfonato, y los derivados 9-halo de los mismos.

25 La reacción entre el yoduro de metal alcalino tal como yoduro de sodio y 17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-metano sulfonato, y los derivados 9-halo de los mismos.





44

17 α , 21-dihidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-metano sulfonato y derivados 9-halo de los mismos, es convenientemente llevada a cabo uniendo los reactivos en un medio solvente orgánico, por ejemplo, una cetona alifática tal como acetona, y calentando la mezcla resultante a una temperatura de aproximadamente 50-60°C., bajo cuyas condiciones la reacción se completa ordinariamente en una hora aproximadamente. La mezcla de reacción es enfriada, diluida con agua y el material que se precipita es recuperado y secado para obtener los correspondientes 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona, 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona, y derivados 9-halo de los mismos.

El esteroide 21-yodo arriba mencionado es entonces reactivado con un agente reductor como, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como platino, níquel, paladio y óxidos de estos metales, cloruro cromoso, bisulfito de metal alcali y similares. Cuando se usa hidrógeno como agente reductor, la reacción de hidrogenación es ordinariamente llevada a cabo en un solvente tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, metanol o propanol. La reacción es llevada a cabo a una temperatura entre 0°C y 100°C., preferiblemente a temperatura ambiente, hasta que un mol de hidrógeno es recuperado formando por lo tanto el compuesto esteroide desoxi-21 correspondiente. Alternativamente, el esteroide-yodo-21 es reactivado en un solvente orgánico tal como dioxano con cloruro cromoso acuoso, preferiblemente en una atmósfera inerte mientras se mantiene la mezcla de reacción substan-



272044

5 cialmente a temperatura ambiente. La reducción es así-
mismo llevada a cabo convenientemente reactivando el es-
teroi-de-21-yodo con un bisulfito álcali en una solución
de solvente orgánico acuoso, por ejemplo, etanol acuoso, y
preferiblemente a temperatura elevada. El producto re-
ducido, esteroide desoxi-21 es convenientemente recupera-
do diluyendo la mezcla de reacción con agua y extrayendo
el esteroide desoxi-21 de la mezcla acuosa con un solven-
te orgánico tal como cloroformo. Los extractos de clo-
10 roformo son lavados con agua, solución alcalina acuosa,
secados y la solución de cloroformo evaporada para obte-
ner el esteroide desoxi-21.

15 Alternativamente, los compuestos 21-yodo-17 α -hi-
droxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-dio-
na y 1,4,6-pregnatrieno y derivados 9-halo de los mismos
pueden ser reactivados con un agente fosforilante para
producir el éter 21-fosfato correspondiente. Un fosfato
inorgánico como, por ejemplo, fosfato dihidrógeno de pla-
ta, o un fosfato orgánico, preferiblemente un fosfato-or-
20 to bis-aralquil tal como orto-fosfato dibencil y simila-
res, pueden ser empleados como agentes fosforilantes.
Cuando éstos últimos son usados la reacción es convenien-
temente llevada a cabo juntando en un solvente orgánico pa-
ra los reactivos tales como benceno, tolueno, xileno o
25 dioxano, una sal de orto-fosfato bis-aralquil y el 21-yodo-
17 α -hidroxi-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-
3,20-diona correspondiente o el compuesto 1,4,6-pregnatrie-
no. Como sal del fosfato orgánico es preferible usar una
sal, el catión de la cual forma yoduros insolubles en el
30 solvente orgánico empleado para la reacción, tales como



272044

orto-fosfato de plata dibencil, orto-fosfato de sodio dibencil, orto-fosfato de potasio dibencil, orto-fosfato de bario dibencil, orto-fosfato de calcio dibencil, y similares. La reacción es convenientemente llevada a cabo a temperatura de reflujo del solvente, bajo cuyas condiciones la reacción se completa ordinariamente en alrededor de 4 a 26 horas.

Alternativamente, si se emplea fosfato dihidrogeno de plata como agente fosforilante la reacción es llevada a cabo juntando el esteroide 21-yodo con una mezcla de ácido fosfórico-fosfato de plata conteniendo preferiblemente alrededor de dos mols de ácido fosfórico por mol de fosfato amarillo triplata. Un ligero excedente de ácido fosfórico sobre esta cantidad es ventajoso aún cuando se opera una insuficiencia. El ácido fosfórico concentrado por ejemplo, ya sea a 85% o 100% es preferido como fuente de ácido fosfórico. Esta mezcla de fosfato de plata y ácido fosfórico puede actuar como equivalente de fosfato dihidrogeno de plata, $A_6H_2PO_4$, en la reacción de la presente invención. El ácido fosfórico-fosfato de plata y el reagente esteroide 21-yodo pueden ser mezclados substancial y simultáneamente al ajustar la reacción. También es permisible pre-mezclar el fosfato de plata y ácido fosfórico. En la práctica es preferible mezclar íntimamente fosfato de plata finamente dividido y el ácido fosfórico de manera de obtener una buena dispersión. La reacción entre el esteroide 21-yodo y el fosfato dihidrogeno de plata es convenientemente llevado a cabo en un medio solvente orgánico inerte. El acetonitrilo ha sido encontrado ser un solvente ventajoso, aún cuando diver-



272044

5 sos otros solventes tales como éster dietil, 1,4-dioxano,
tetrahidrofurano, acetona y sulfono dimetil pueden ser
así mismo empleados. La temperatura de reacción y tiem-
po no son críticos, aún cuando, por supuesto, el tiempo
de reacción es acelerado cuando la temperatura es aumen-
10 tada. La reacción puede ser llevada a cabo ventajosamente
a temperatura reflujo. El tiempo de reacción puede
variar ampliamente. Cuando se lleva a cabo la reacción
en acetonitrilo a temperatura reflujo, por ejemplo, un
10 tiempo de reacción de 1-1/4 horas, ha sido encontrado su-
ficiente, y tras horas han sido encontradas ser también
satisfactorias. Tiempos de reacción más cortos o más lar-
gos son así mismo permisibles.

15 A la conclusión de las reacciones anteriores ya
sea con agentes fosforilantes orgánicos e inorgánicos, el
derivado 21-fosfato es recuperado, ya sea como el ácido
libre, v.gr., el éster ácido de fosfato dihidrógeno, o
como la sal de metal álcali o mono-correspondiente. Va-
rios procedimientos pueden ser usados para la recupera-
20 ción. Un procedimiento que ha sido encontrado muy desea-
ble es diluir los productos de reacción con agua, elimi-
nar el solvente orgánico por destilación al vacío, y des-
pués tratar la solución acuosa remanente para recuperar el
compuesto fosfato deseado. Este puede hacerse, por ejem-
25 plo, elevando el pH a un promedio de 4 a 11, preferiblemen-
te de 6 a 10, por la adición ya sea de una base de metal
álcali tal como hidróxido de sodio o un carbonato de metal
álcali tal como carbonato de sodio. Este convierte el áoi-
do fosfato dihidrógeno esteroide éster a la sal de metal
30 álcali correspondiente, y al mismo tiempo precipita el ex-
ceso de fosfato de plata y triplata. El material insoluble



ble puede ser eliminado por filtración. La sal fosfato
esteroide puede ser recuperada de la solución acuosa
por congelamiento seco y extracción del material sólido
anhídrico que queda con un solvente orgánico adecuado
5 tal como metanol seco. El extracto metanólico de la
sal fosfato-21 puede entonces ser obtenido como ácido libre
por acidificación con un ácido mineral fuerte o preferiblemente
por contacto con una resina de intercambio catión en su forma
hidrógeno. El uso de una resina de intercambio de iones es
10 preferible al empleo de ácidos minerales comunes para evitar la
contaminación por medio de las sales inorgánicas. El ácido libre
21-fosfato es eluido y, si se desea, concentrado y después
precipitado por la adición de un líquido no-polar adecuado,
15 tal como éter dietil o acetato etil. El fosfato dihidrógeno-21
resultante puede ser usado como tal en formulaciones
farmacéuticas, ó puede ser convertido a las sales deseadas.
Los agentes neutralizantes convenientes incluyen hidróxido
de sodio, metóxido de sodio, carbonato de sodio,
20 hidróxido de potasio, hidróxido de amoniaco, hidróxido
de calcio, hidróxido de bario y similares. Los fosfatos
esteroides monosódicos pueden ser formados por neutralización
del ácido libre a un pH menor de 7, y los fosfatos
disódicos pueden ser formados por neutralización a un pH
25 mayor que 7, preferiblemente 9 a 10.

Los ejemplos siguientes ilustran métodos para llevar a cabo la presente invención, pero debe entenderse que estos ejemplos se dan con propósitos de ilustración y no de limitación.



257044

EJEMPLO 1

Una suspensión conteniendo 300 mg. de 17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 α -dimetil-4-pregneno-3,11,20-triona 21-acetato, 700 mg. de cloranil, 8.3 ml. de acetato etil y 1.7 ml. de ácido acético es refluja por 17 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción es diluida con 40 ml. de acetato etil y filtrada. El filtrado es lavado secuencialmente con dos porciones de 20 ml. de solución de bisulfito de sodio frío acuoso al 10%; tres porciones de 20 ml. de solución de hidróxido de potasio frío acuoso al 5%, y finalmente lavado para neutralizarlo con varias porciones de 20 ml. de agua fría. Los lavados acuosos son re-extractados con 50 ml. de acetato etil y tratados como antes. La fase orgánica combinada es secada en sulfato de sodio y concentrada in vacuo. El material crudo disuelto en benceno es cromatografiado en 15 gramos de alúmina ácido lavada. La elución con cloroformo:éter 2:8 aporta el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-acetato. Este producto es entonces hidrolizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de potasio en metanol acuoso para formar el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero empezando con 17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 β -dimetil-4-pregneno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

EJEMPLO 2

Una suspensión conteniendo 300 mg. de 11 β ,17 α ,21-



trihidroxi-6 α ,16 α -dimetil-4-pregneno-3,20-diona 21-acetato, 700 mg. de cloranil, 8.3 ml. de acetato etil y 1.7 ml. de ácido acético es reflujaada por 17 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción es diluída con 40 ml. de acetato etil y filtrada. El filtrado es lavado secuencialmente con dos porciones de 20 ml. de solución de bisulfito de sodio frío acuoso al 10%, tres porciones de 20 ml. de solución de hidróxido de potasio frío acuoso al 5% y finalmente lavado para neutralizarlo con varias porciones de 20 ml. de agua fría. Los lavados acuosos son reextractados con 50 ml. de acetato etil y tratados como antes. La fase orgánica combinada es secada en sulfato de sodio y concentrado in vacuo. El material crudo disuelto en benceno es cromatografiado en 15 gramos de alúmina ácida lavada. La elución con cloroformo:éter 2:8 aporta el 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-acetato. Este producto es entonces hidrolizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de potasio en metanol acuoso para formar el 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero empezando con el 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6 α ,16 β -dimetil-4-pregneno-3,20-diona 21-acetato se obtiene el 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona y su acetato-21.

EJEMPLO 3

Una suspensión conteniendo 300 mg. de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6 α ,16 α ,dimetil-4-pregneno-3,20-

272044



diona 21-acetato, 700 mg. de cloranil, 8.3 ml. de acetato etil y 1.7 ml. de ácido acético es reflujaada por 17 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción es diluída con 40 ml. de acetato etil y filtrada. El filtrado es
5 lavado secuencialmente con dos porciones de 20 ml. de solución de bisulfite de sodio frío acuoso al 10%, tres porciones de 20 ml. de solución de hidróxido de potasio frío acuoso al 5% y finalmente lavado para neutralizarlo con varias porciones de 20 ml. de agua fría. Los lavados
10 acuosos son re-extractados con 50 ml. de acetato etil y tratados como arriba. La fase orgánica combinada es secada en sulfato de sodio y concentrada in vacuo. El material crudo disuelto en benceno es cromatografiado en 15 gr. de alúmina ácido lavada. La elución con cloroformo:éter 2:8 aporta el 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α , dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-acetato. Este
15 producto es entences hidrolizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de potasio en metanol acuoso para formar el 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero empezando con 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6 α , 16 α -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona 21-acetato se obtiene el correspondiente 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona y su acetato.
25

De acuerdo con el procedimiento anterior pero empezando con 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6 α , 16 α , dimetil-4-pregneno-3, 20-diona 21-acetato, se obtiene el correspondiente 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6 α , 16 α -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona 21-acetato, se obtiene el co-
30

1700



correspondiente 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -
dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona y su acetato-21.

5 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior pero empezando con 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6 α , 16 α β -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona 21-acetato, se obtiene el correspondiente 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona y su acetato-21.

10 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero empezando con el 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6 α , 16 β -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona acetato-21, se obtiene el correspondiente 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona y su acetato-21.

15 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero empezando con el 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6 α , 16 β -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona 21-acetato, se obtiene el correspondiente 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona y su acetato-21.

EJEMPLO 4

25 Una suspensión conteniendo 300 mg. de 9 α -fluoro-17 α , 21-dihidroxi-6 α , 16 α -dimetil-4-pregneno-3, 11, 20-triona 21-acetato, 700 mg. de cloranil, 8.3 ml. de acetato etil y 1.7 ml. de ácido acético es reflujaada per 17 horas baja nitrógeno. La mezcla de reacción es diluida con 40 ml. de acetato etil y filtrada. El filtrado es
30 lavado secuencialmente con dos porciones de 20 ml. de solución de bisulfito de sodio frío acuoso al 10%, tres por



ciones de 20 ml. de solución de hidróxido de potasio frío acuoso al 5% y finalmente lavado para neutralizarlo con varias porciones de 20 ml. de agua fría. Los lavados acu-
5 sos son re-extractados con 50 ml. de acetate etil y tra-
tados como arriba. La fase orgánica combinada es secada en sulfato de sodio y concentrada in vacuo. El material
crudo disuelto en benceno es cromatografiado en 15 gramos de alúmina ácido lavada. La elución con cloroformo:éter
10 2:8 aporta el 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-
4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-acetato. Este producto
es entonces hidrolizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de potasio en metanol acuoso para formar
el 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-preg-
nadieno-3,11,20-triona.

15 De acuerdo con el procedimiento anterior pero em-
pezando con 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 α ,dimetil-
4-pregneno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el corres-
pondiente 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-
pregnadieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

20 De acuerdo con el procedimiento anterior pero em-
pezando con el 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 α -dimetil-
4-pregneno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el corres-
pondiente 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-
pregnadieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

25 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento an-
terior, pero principiando con el 9 α -fluoro-17 α ,21-di-
hidroxi-6 α ,16 β -dimetil-4-pregneno-3,11,20-triona 21-ace-
tato, se obtiene el correspondiente 9 α -fluoro-17 α ,21-
dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona
30 y su acetato-21.

17 OCT



5 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con el 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 β -dimetil-4-pregneno-3,11,20-triona 21-acetato, se obtiene el correspondiente 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

10 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con el 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6 α ,16 β -dimetil-4-pregneno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el correspondiente 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

EJEMPLO 5

15 A una solución de 200 mg. de 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-acetato en 0.16 ml. de ácido acético y 12 ml. de alcohol t-amil se añaden 120 mg. de dióxido de selenio y 2 gotas de mercurio. La mezcla es reflujaada bajo nitrógeno durante la noche. La solución es filtrada, lavada con bicarbonato de sodio, secada y concentrada. Este producto es cromatografiado en alúmina ácido lavada. El absorbato es clasificado con mezclas de cloroformo y éter, incrementablemente ri-
20 ce en cloroformo. Los eluatos son combinados, evaporados a secarse y el material residual recristalizado del acetato etil para obtener el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-acetato. Este producto es
25 entonces hidrolizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de potasio en metanol acuoso para formar el 17 α ,
30 21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

270044



De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con el $17\alpha, 21$ -dihidroxi- $6, 16\beta$ -dimetil- $4, 6$ -pregnadieno- $3, 11, 20$ -triona 21-acetato se obtiene el $17\alpha, 21$ -dihidroxi- $6, 16\beta$ -dimetil- $1, 4, 6$ -pregnatrieno- $3, 11, 20$ -triona y su acetato-21.

EJEMPLO 6

A una solución de 200 mg. de $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\alpha$ -dimetil- $4, 6$ -pregnadieno- $3, 20$ -diona 21-acetato en 0.16 ml. de ácido acético y 12 ml. de alcohol t-amil se añaden 120 mg. de dióxido de selenio y 2 gotas de mercurio. La mezcla es reflujaada bajo nitrógeno durante la noche. La solución es filtrada, lavada con bicarbonato de sodio, secada y concentrada. Este producto es cromatografiado en alúmina ácido-lavada. El absorbato es clasificado con mezclas de cloroformo y éter, incrementamente ricas en cloroformo. Los eluatos son combinados, evaporados a secarse y el material remanente recristalizado del acetato etil para obtener el $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\alpha$ -dimetil- $1, 4, 6$ -pregnatrieno- $3, 20$ -diona 21-acetato. Este producto es entonces hidrolizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de potasio en metanol acuoso para formar $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\alpha$ -dimetil- $1, 4, 6$ -pregnatrieno- $3, 20$ -diona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\beta$ -dimetil- $4, 6$ -pregnadieno- $3, 20$ -diona 21-acetato se obtiene el $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\beta$ -dimetil- $1, 4, 6$ -pregnatrieno- $3, 20$ -diona y su acetato-21.



044

EJEMPLO 7

5 A una solución de 200 mg. de 9 α -fluoro-11 β , 17 α ,
21-trihidroxí-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona
21-acetate en 0.16 ml. de ácido acético y 12 ml. de al-
cohol t-amil se añaden 120 mg. de dióxido de selenio en
10 2 gotas de mercurio. La mezcla es reflujaada bajo nitró-
geno durante la noche. La solución es filtrada, lavada
con bicarbonato de sodio, secada, y concentrada. Este
producto es cromatografiado con alúmina ácido lavada. El
15 absorbato es clasificado con mezclas de cloroformo y éter,
incrementablemente ricas en cloroformo. Los eluatos son
combinados, evaporados a secarse y el material remanente
recristalizado del acetato etil para obtener el 9 α -fluoro-
11 β , 17 α , 21-trihidroxí-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-
3, 20-diona 21-acetate. Este producto es entonces hidro-
lizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de
potasio en metanol acuoso para formar el 9 α -fluoro-11 β ,
17 α , 21-trihidroxí-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-
diona.

20 De acuerdo con el procedimiento anterior pero prin-
cipiando con el 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxí-6, 16 α -
dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-acetate se obtiene
el 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxí-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-
pregnatrieno-3, 20-diona y su acetato-21.

25 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento ante-
rior pero principiando con el 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-tri-
hidroxí-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-aceta-
to se obtiene el 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxí-6, 16 α -
dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona y su acetato-21.

30 De acuerdo con el procedimiento anterior pero prin-



272044

comenzando con el 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -
dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-acetato se obtiene
el 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,
6,-pregnatrieno-3,20-diona y su acetato-21.

5 De acuerdo con el procedimiento anterior pero prin-
cipiando con el 9 α -cloro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -
dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-acetato se obtiene el
9 α -cloro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-
pregnatrieno-3,20-diona y su acetato-21.

10 De acuerdo con el procedimiento anterior pero prin-
cipiando con el 9 α -bromo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -
dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-acetato se obtiene
el 9 α -bromo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-
pregnatrieno-3,20-diona y su acetato-21.

15

EJEMPLO 8

A una solución de 200 mg. de 9 α -fluoro-17 α ,21-
dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-
acetato en 0.16 ml. de ácido acético y 12 ml. de alcohol
20 t-amil se añaden 120 mg. de dióxido de selenio y 2 gotas de
mercurio. La mezcla es reflujaada bajo nitrógeno durante
la noche. La solución es filtrada, lavada con bicarbonato
de sodio, secada y concentrada. Este producto es cromato-
25 grafiado en alúmina ácido lavada. El absorbato es clasi-
ficado con mezclas de cloroformo y éter, incrementablemente
ricas en cloroformo. Los eluatos son combinados, evapora-
dos a secarse y el material remanente recristalizado del
acetato etil para obtener el 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-
6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-aceta-
30 to.

272044



Este producto es entonces hidrolizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de potasio en metanol acuoso para formar el 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

5 De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con el 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

10 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior y principiando con el 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

15 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con el 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

20 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empezando con el 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

25 De acuerdo con el procedimiento anterior pero empezando con el 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-acetato se obtiene el 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona y su acetato-21.

EJEMPLO 9

A una solución de 85 mg. de 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.03 ml. de cloruro sulfonil-metano. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura de aproximadamente 0°C. por un período de 1 hora aproximadamente. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado cristalino que se forma es recuperado, lavado con agua y secado para obtener el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato.

A 180 mg. de 17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato disueltos en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro de sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura reflujo por un período de aproximadamente 1 hora, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua y secado para obtener el 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

Este 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona es disuelto en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfite de sodio y la mezcla es calentada bajo reflujo por un período de alrededor de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material cristalino que se separa es recuperado, lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener el 17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,

17 OCT



20-triona.

De acuerdo con los procedimientos anteriores pero principiando con el 17 α , 21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona se obtiene, siguiendo la reacci3n con cloruro metano-sulfonil, el 17 α , 21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-
5 metano sulfonato el que a la reacci3n con yodure de sodio en acetona se convierte a 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona, el cual a la reacci3n con bisulfite de sodio es convertido a 17 α -hidroxi-
10 6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

EJEMPLO 10

A una soluci3n de 85 mg. de 17 α , 21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona en 0.5
15 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se a~anaden 0.03 ml. de cloruro metano-sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura de aproximadamente 0°C. por un per3odo de 1 hora aproximadamente. Se a~nade entonces
20 agua a la mezcla de reacci3n y el precipitado cristalino que se forma es recuperado, lavado con agua y secado para obtener el 17 α , 21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato.

A 180 mg. de 17 α , 21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato disueltos en 10 ml. de acetona se a~anaden 300 mg. de yodure de sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura re-
25 flujo por un per3odo de aproximadamente 1 hora, y la soluci3n de reacci3n es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener
30



21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

5 Este 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona es disuelto en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. La suspensión resultante es añadida a 500 mg. de bisulfito de sodio y la mezcla es calentada bajo reflujo por un período de alrededor de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material cristalino que se separa es recuperado, lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener el 17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

15 De acuerdo con los procedimientos anteriores pero principiando con el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, el 17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato, el que a la reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte a 21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona, el cual, a la reacción con bisulfito de sodio, se convierte a 17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

EJEMPLO 11

25 A una solución de 85 mg. de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.03 ml. de cloruro metano sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura de aproximadamente 0°C., por un período de aproximadamente 1 hora. Se añade agua entonces a la
30 mezcla de reacción y el precipitado cristalino que se for-



ma es recuperado, lavado con agua y secado para obtener el 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-metano sulfonato.

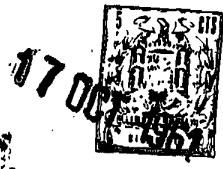
5 A 180 mg. de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-metano sulfonato disueltos en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro de sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura de reflujo por un período de aproximadamente 1 hora, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener 21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

15 Este 21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona es disuelto en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfite de sodio y la mezcla es calentada bajo reflujo por un período de alrededor de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material cristalino que se separa es recuperado, lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener el 11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

25 De acuerdo con los procedimientos anteriores pero principiando con 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-metano sulfonato, al cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte a 21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-

30

27204



4,6-pregnadieno-3,20-diona, el que a la reacción con bisulfito de sodio, es convertido a 11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

EJEMPLO 12

5

A una solución de 85 mg. de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0 $^{\circ}$ C., se añaden 0.03 ml. de cloruro metano sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura de aproximadamente 0 $^{\circ}$ C. por un período de aproximadamente 1 hora. Se añade agua entonces a la mezcla de reacción y el precipitado cristalino que se forma es recuperado, lavado con agua y secado para obtener el 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-metano sulfonato.

10

15

A 180 mg. de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-metano sulfonato disuelto en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro de sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura de reflujo por un período de aproximadamente 1 hora, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener 21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona.

20

25

Este 21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona es disuelto en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfito de sodio y la mezcla es calentada bajo reflujo por un período de alre-

30

272044



5 dedor de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material cristalino que se separa es recuperado, lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener 11 β , 17 α , dihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona.

10 De acuerdo con los procedimientos anteriores pero principiando con 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona es convertido a 21-yodo-11 β , 17 α , dihidroxi-6, 16 β -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona el cual, a la reacción con bisulfito de sodio, es convertido a 11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 β -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona.

EJEMPLO 13

20 A una solución de 85 mg. de 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.03 ml. de cloruro metano-sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura de aproximadamente 0°C., por un período aproximado de 1 hora. Se añade agua entonces a la mezcla de reacción y el precipitado cristalino que se forma es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-metano sulfonato.

30 A 180 mg. de 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-metano sul-

97 OCT



272044

fonato disueltos en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro de sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura reflujo por un período de aproximadamente 1 hora, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua y secado para obtener 9 α -fluoro-21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

Este 9 α -fluoro-21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona es disuelto en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfito de sodio y la mezcla es calentada bajo reflujo por un período de alrededor de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material cristalino que se separa es recuperado, lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener 9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con 9 α -cloro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano sulfonil, 9 α -cloro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona es convertido a 9 α -cloro-21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona el cual, a la reacción con bisulfito de sodio es convertido a 9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero



5 principiando con 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona es convertido a 9 α -bromo-21-yodo-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona, el cual, a la reacción con bisulfito de sodio es convertido a 9 α -bromo-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona.

10 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil 15 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-metano-sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte a 9 α -fluoro-21-yodo-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona el cual, a la reacción con bisulfito de sodio se convierte a 9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona.

20 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte a 9 α -cloro-21-yodo-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona el cual, a la reacción con



bisulfito de sodio se convierte a 9 α -cloro-11 β ,17 α -
dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

5 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero empezando con 9 α -bromo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -bromo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona es convertido a 10 9 α -bromo-21-yodo-11 β ,17 α ,dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona el cual, a la reacción con bisulfito de sodio se convierte a 9 α -bromo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona.

15 EJEMPLO 14

A una solución de 85 mg. de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.03 ml. de cloruro metano-sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura de aproximadamente 20 0°C., por un período aproximado de 1 hora. Se añade agua entonces a la mezcla de reacción y el precipitado cristalino que se forma es recuperado, lavado con agua y secado para obtener el 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-metano sulfonato. 25

A 180 mg. de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-metano sulfonato disuelto en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro de sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura refluje por un período aproximado de 1 hora, y la 30



solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener 9 α -fluoro-21-yodo-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona.

Este 9 α -fluoro-21-yodo-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona es disuelto en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfito de sodio y la mezcla es calentada bajo reflujo por un período de alrededor de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material cristalino que se separa es recuperado, lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener 9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona es convertido a 9 α -cloro-21-yodo-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona, el cual, a la reacción con bisulfito de sodio, se convierte a 9 α -cloro-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-1, 4, 6-pregnatrieno-3, 20-diona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con 9 α -bromo-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α



272044

dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona se obtiene, si-
guiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -
bromo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-preg-
natrieno-3,20-diona 21-metano sulfonato el cual, a la
5 reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte
a 9 α -bromo-21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-
1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona el cual, a la reacción con
bisulfito de sodio, se convierte a 9 α -bromo-11 β ,17 α -
dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona.

10 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento
anterior, pero principiando con 9 α -fluro-11 β ,17 α ,21-
trihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-dio-
na, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-
sulfonil, 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dime-
15 til-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-metano sulfonato
el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona es
convertido a 9 α -fluoro-21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -
dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona el cual, a la reac-
ción con bisulfito de sodio se convierte a 9 α -fluoro-
20 11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-
3,20-diona.

Similarmente, de acuerdo con el procedimiento
anterior, pero principiando con 9 α -fluoro-11 β ,17 α -
trihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona
25 se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-
sulfonil, 9 α -cloro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -di-
metil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-metano sulfonato
el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona es
convertido a 9 α -cloro-21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -
30 dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona el cual, a la reac-

17 OCT



272044

ción con bisulfito de sodio es convertido a 9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona.

5 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con 9 α -bromo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -bromo-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona 21-metano-sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte a 9 α -bromo-21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona el cual, a la reacción con bisulfito de sodio es convertido a 9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona.

10

15

EJEMPLO 15

A una solución de 85 mg. de 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C, se añaden 0.03 ml. de cloruro metano-sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura de aproximadamente 0°C. por un período aproximado de 1 hora. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado cristalino que se forma es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato.

20

25

A 180 mg. de 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-metano sulfo-

30



nato disuelto en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura reflujo por un período de aproximadamente 1 hora, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener el 9 α -fluoro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

Este 9 α -fluoro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona se disuelve en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultante se añaden 500 mg. de bisulfito de sodio y la mezcla es calentada bajo reflujo por un período de alrededor de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material cristalino que se separa es recuperado, lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener 9 α -fluoro-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato, el cual a la reacción con yoduro de sodio en acetona, es convertido a 9 α -cloro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona, el que, a la reacción, con bisulfito de sodio se convierte a 9 α -cloro-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero



27254
princiando con 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -di-
metil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona, se obtiene, si-
guiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -
cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-
3,11,20-triona 21-metano sulfonato, el cual, a la reac-
ción con yoduro de sodio en acetona, se convierte a 9 α -
bromo-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadie-
no-3,11,20-triona el cual, a la reacción con bisulfite de
sodio se convierte a 9 α -bromo-17 α -hidroxi-6,16 α -dime-
til-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

Similarmente, de acuerdo con el procedimiento an-
terior, pero principiando con 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidro-
xi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona, se ob-
tiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil,
9 α -fluoro-17 α -21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pegnadie-
no-3,11,20-triona 21 metano sulfonato el cual, a la reac-
ción con yoduro de sodio en acetona, se convierte a 9 α -
fluoro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-
3,11,20-triona el cual, a la reacción con bisulfite de sodio
se convierte a 9 α -fluoro-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-
pregnadieno-3,11,20-triona.

Similarmente, de acuerdo con el procedimiento an-
terior, pero principiando con 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidro-
xi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona, se ob-
tiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfenil,
9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-
3,11,20-triona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción
con yoduro de sodio en acetona, se convierte a 9 α -cloro-
21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,
20-triona, el cual, a la reacción con bisulfite de sodio

17 OCT



272

se convierte a 9 α -cloro-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

5 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona 21-metano-sulfonato, el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte a 9 α -bromo-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona el cual, a la reacción con bisulfite de sodio se convierte a 9 α -bromo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,11,20-triona.

10

EJEMPLO 16

15

A una solución de 85 mg. de 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.03 ml. de cloruro metano-sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura aproximada de 0°C. por un período de 1 hora aproximadamente. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado cristalino que se forma es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona el metano sulfonato.

20

25

A 180 mg. de 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato disuelto en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro de sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura reflujo por un período aproximado de 1 hora;

30

272 94



y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua, y secado para obtener 9 α -fluoro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

5

Este 9 α -fluoro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona es disuelto en una mezcla de 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. La suspensión resultante es añadida a 500 mg. de bisulfito de sodio y la mezcla es calentada bajo reflujo por un periodo de alrededor de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua y el material cristalino que se separa es recuperado, lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener 9 α -fluoro-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

10

15

De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato, el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona, se convierte a 9 α -cloro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona el cual, a la reacción con bisulfito de sodio se convierte a 9 α -cloro-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

20

25

De acuerdo con el procedimiento anterior pero empezando con 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -bromo-17 α ,21-

30

17 OCT



272044

5 dihidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato, el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona, se convierte a 9 α -bromo-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona el cual, a la reacción con bisulfito de sodio se convierte a 9 α -bromo-17 α -hidroxi-6,16 α -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

10 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -fluoro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona, se convierte a 9 α -fluoro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona el que, a la reacción con bisulfito de sodio se convierte a 9 α -fluoro-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

15 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -cloro-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato el cual, a la reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte a 9 α -cloro-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona el cual a la reacción con bisulfito de sodio es convertido a 9 α -cloro-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

25 Similarmente, de acuerdo con el procedimiento an-



5 terior pero principiando con 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona, se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metano-sulfonil, 9 α -bromo-17 α ,21-dihidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona 21-metano sulfonato el cual, a la
10 reacción con yoduro de sodio en acetona se convierte a 9 α -bromo-21-yodo-17 α -hidroxi-6,16 β -dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona el cual, a la reacción con bisulfito de sodio se convierte a 9 α -bromo-17 α -hidroxi-6,16 β -
10 dimetil-1,4,6-pregnatrieno-3,11,20-triona.

EJEMPLO 17

15 Una suspensión conteniendo 300 mg. de 11 β ,17 α , 21-trihidroxi-6 α ,16 α -dimetil-4-pregneno-3,20-diona acetato 21-terciario butil, 700 mg. de cleranil, 8.3 ml. de acetato etil y 1.7 ml. de ácido acético es reflujaada por
20 17 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción es diluída con 40 ml. de acetato etil y filtrada. El filtrado es lavado secuencialmente con dos porciones de 20 ml. de solución de bisulfito de sodio frío acuoso al 10%, tres porciones de 20 ml. de solución de hidróxido de potasio frío acuoso al 5% y finalmente lavada para neutralizarla con
25 varias porciones de 20 ml. de agua fría. Los lavados acuosos son re-extractados con 50 ml. de acetato etil y tratados como arriba. La fase orgánica combinada es secada en sulfato de sodio y concentrada in vacuo. El material
30 crude disuelto en benceno es cromatografiado en 15 gramos de alúmina ácida lavada. La elución con cloroformo:éter 2:8 apporta 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona acetato 21-terciario butil. Este

17 OCT.



producto es entonces hidrolizado por tratamiento con una solución de bicarbonato de potasio en metanol acuoso para formar 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona.

5 De acuerdo con el procedimiento anterior pero principiando con 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona acetato 21-terciario butil se obtiene 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 β -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona y su acetato 21-terciario butil.

10

EJEMPLO 18

A una solución de 85 mg. de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.03 ml. de cloruro metano-sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura aproximada de 0°C., por un período de 1 hora aproximadamente. El agua es entonces añadida a la mezcla de reacción y el precipitado cristalino que se forma es recuperado, lavado con agua y secado para obtener el 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20- 21-metano sulfonato.

20

A 180 mg. de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona 21-metano sulfonato disuelto en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro de sodio. La mezcla resultante es calentada a temperatura de reflujo por un período de aproximadamente 1 hora, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material cristalino que se precipita es recuperado, lavado con agua y secado para obtener 21-yodo-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-4, 6-pregnadieno-3, 20-diona.

25

30

17 OCT



272044

320 Mg. de fosfato tri-plata son completamente mezclados con 0.1 ml. de 100% de ácido fosfórico, y el fosfato dihidrógeno de plata así obtenido es lavado por decantación con dos porciones de éter dietil para remover el ácido fosfórico sin reactivar. Aproximadamente 2.0 ml. de acetonitrilo son añadidos, y la mezcla es calentada a temperatura reflujo. A la mezcla resultante se añade 21-yodo-11 β , 17 α -dihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona, y la mezcla es calentada bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno con agitación por un período de aproximadamente 75 minutos. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente, alrededor de 2.0 gramos de agua son añadidos, y el acetonitrilo es evaporado in vacuo a una temperatura abajo de alrededor de 25°C. El pH de la suspensión acuosa resultante es ajustado a 6.4 por la adición de 0.23 ml. de solución de carbonato de sodio acuoso saturado. El precipitado que se forma es removido por filtración y lavado completamente con agua. La solución acuosa filtrada y lavados son combinados y secados del estado congelado, y el material remanente es triturado con siete porciones de 1.0 ml. de metanol. El material metanol-insoluble es separado por filtración, la solución metanólica filtrada es evaporada in vacuo a un volumen de aproximadamente 0.2 ml., y 2.0 ml. de éter son añadidos a la solución metanólica concentrada. El material que se precipita es recuperado, lavado con éter y secado para obtener 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-dihidrógeno fosfato.

De acuerdo con los procedimiento anteriores pero empezando con 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-

272044 - 43 -



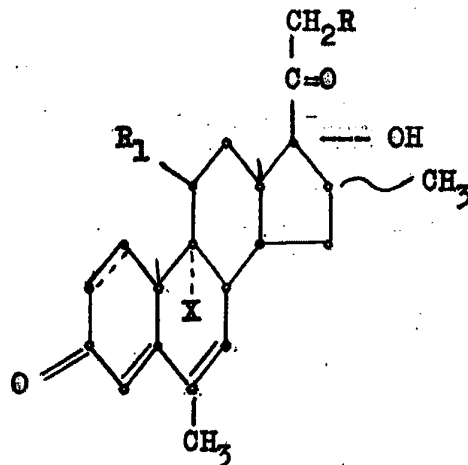
272044

pregnadieno-3,20-diona se obtiene, siguiendo la reacción con cloruro metanosulfonil, 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-metano sulfonato, el cual a la reacción con yoduro de sodio en acetona es convertido a 21-yodo-11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona, el cual, a la reacción con una mezcla de fosfato de plata y ácido fosfórico, es convertido a 11 β ,17 α -dihidroxi-6,16 β -dimetil-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-dihidrogeno fosfato.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento químico para la preparación de compuestos esteroides anti-inflamatorios y especialmente para la preparación de compuestos de la fórmula:



en la que R es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, hidroxí y aciloxí, R₁ es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidroxí y keto, X es un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno



y halógeno, y la línea de trazos entre los carbonos 1 y 2 índice que la posición puede ser saturada o insaturada, cuyo procedimiento comprende la deshidrogenación con una quinona del correspondiente esteroide insaturado en el anillo B entre los carbonos 6 y 7, y en donde la posición entre los carbonos 1 y 2 es saturada, deshidrogenando posteriormente el esteroide obtenido con dióxido de selenio.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende deshidrogenar con una quinona substituída, un $17\alpha, 21$ -dihidroxí-6,16-dimetil-11-oxigenado-4-pregneno-3,20-diona-21-éster para producir el éster 4,6-pregnadieno-21-correspondiente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende deshidrogenar con una quinona substituída, un $17\alpha, 21$ -dihidroxí-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona-21-éster para producir el éster 1,4,6-pregnatrieno-21 correspondiente.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende deshidrogenar con una quinona substituída, un 9α -halo- $17\alpha, 21$ -dihidroxí-6,16-dimetil-11-oxigenado-4-pregneno-3,20-diona 21-éster para producir el éster 4,6-pregnadieno-21 correspondiente.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende deshidrogenar con una quinona substituída, un 9α -halo- $17\alpha, 21$ -dihidroxí-6,16-dimetil-11-oxigenado-4,6-pregnadieno-3,20-diona 21-éster para producir el éster 1,4,6-pregnatrieno-21 correspondiente.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 2,3, 4 y 5, en el que el éster-21 es subsecuentemente conver-



tido a alcohol 21-libre.

272044

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el alcohol 21-libre es subsecuentemente convertido al esteroide 21-desoxi correspondiente.

5 8.- Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el alcohol 21-libre es subsecuentemente convertido al éster 21-fosfato correspondiente.

9.- Procedimiento químico para la preparación de compuestos esteroides anti-inflamatorios.

10 Esta memoria consta de cuarenta y cinco páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 17 OCT. 1961

P.A.

JOSE M. BELLI
P.P.