

mc/

CASO: 8170

272 856

22



272 856

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 para la obtención de nuevos compuestos esteroides "

-----:oOo:-----

M e m o r i a   D e s c r i p t i v a

Esta invención concierne en general a nuevos compuestos [3,2-c] de la serie pregnano, y más concretamente

22 N



12850

al procedimiento para preparar los mismos. Más particularmente, se refiere a los nuevos 21-hidroxi, 21-aciloxi, 21-desoxi, y 21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-onas, y al procedimiento para obtener estos compuestos partiendo del 17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregneno-3,20-diona correspondiente.

Estos compuestos  $\beta$ ,2-c/pirazolo noveles de la serie pregnano, materia de la presente invención, pueden ser químicamente representados por la fórmula 1 o por la fórmula 2 representadas en las adjuntas hojas de fórmulas, en las que  $R_1$  es  $\beta$ -halógeno,  $\beta$ -hidroxi o ceto, pero el  $\beta$ -halógeno está presente en  $R_1$  solo cuando X es halógeno,  $R_2$  es fluoro, hidrógeno o metil,  $R_3$  es hidrógeno,  $\alpha$ -metil,  $\beta$ -metil, o metileno,  $R_4$  es hidrógeno, hidroxi, aciloxi o fluoro,  $R_5$  es hidrógeno, acil, alquil, aralquil o cualquier núcleo aromático, X es hidrógeno o halógeno, pero el hidrógeno está presente en no más de tres de las cuatro posiciones  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y X, y en la que cualesquiera grupos acil presentes como grupo aciloxi en  $R_4$  pueden ser iguales o diferentes de un grupo acil presente en  $R_5$ .

Los esteroides  $\beta$ ,2-c/pirazolo arriba definidos producidos de acuerdo con la presente invención, poseen actividad anti-inflamatoria elevada, considerablemente mayor que la de los esteroides originales, y son especialmente efectivos para el tratamiento de la artritis y enfermedades re-  
lativas dado que pueden ser administrados por su acción como cortisona en bajas dosis minimizando por lo tanto los efectos laterales indeseables.

En la preparación de nuestros compuestos químicos noveles, el material inicial utilizado es un 17  $\alpha$ ,21-dihid-



droxi-4-pregneno-3,20-diona que puede ser identificado por la fórmula estructural indicada por fórmula 3 en las hojas de fórmulas, en la que  $R_1$  es  $\beta$ -hidroxi o  $\beta$ -halógeno, pero el  $\beta$ -halógeno está presente en solo  $R_1$  cuando X es halógeno,  $R_2$  es hidrógeno, fluoro o metil,  $R_3$  es hidrógeno,  $\alpha$ -metil,  $\beta$ -metil o metileno, y X es hidrógeno, fluoro o cloro, pero el hidrógeno está presente en no más de dos de las tres posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y X. Sin embargo, es claro para aquellos ayesados en la técnica que otros materiales iniciadores pueden ser similarmente convertidos a los productos finales deseados.

Entre los compuestos que pueden ser usados como material inicial en el proceso de nuestra invención, están:

11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ - ó 16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3,20-diona, 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$ -dimetil-4-pregneno-3,20-diona, 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\beta$ -dimetil-4-pregneno-3,20-diona, 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ , 16-metileno-4-pregneno-3,20-diona, 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregneno-3,20-diona, 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3,20-diona, 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregneno-3,20-diona, 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ - ó 16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3,20-diona, 9  $\alpha$ -cloro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregneno-3,20-diona, 9  $\alpha$ -cloro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ - ó 16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, 9  $\alpha$ -



cloro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3, 20-  
 diona, 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-preg-  
 neno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$   
 5 dimetil-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-tri-  
 hidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\beta$ -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -fluoro-  
 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3, 20-diona,  
 9  $\alpha$ -cloro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3, 20-  
 diona, 9  $\alpha$ -cloro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$ -dimetil-  
 4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -cloro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-  
 10 6  $\alpha$ , 16  $\beta$ -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -cloro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ ;  
 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -cloro-  
 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -fluoro-4-pregneno-3, 20-diona,  
 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregneno-3, 20-  
 diona, 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ - ó 16  $\beta$   
 15 metil-4-pregneno-3, 20-diona, 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-  
 trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ -  
 fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -  
 cloro-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ - ó 16  $\beta$ -metil-  
 4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-  
 20 trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3, 20-diona, y los análogos  
 11-ceto de los compuestos anteriores; 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,  
 21-dihidroxi-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,  
 21-dihidroxi-16  $\alpha$ - ó 11  $\beta$ -metil-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ ,  
 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3, 20-  
 25 diona, 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-4-preg-  
 neno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ , 21-dihí-  
 droxi-16  $\alpha$ - ó 16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -  
 dicloro-6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16-metileno-4-pregneno-  
 3, 20-diona, 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-  
 30 pregneno-3, 20-diona, 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -

72856



metil-16 $\alpha$ - ó 16 $\beta$ -metil-4-pregнено-3,20-diona, 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -di-  
cloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil-16-metileno-4-pregнено-3,  
diona, 9  $\alpha$ -bromo-11  $\beta$ -cloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregнено-3,  
diona y similares.

5           Se ha encontrado que los materiales iniciadores def-  
nidos arriba reactivarán con soluciones acuosas de formalde-  
hido en presencia de ácido fuerte para formar compuestos te-  
niendo la fórmula 4; en donde R<sub>1</sub> es  $\beta$ -hidroxi ó  $\beta$ -halógeno  
y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tienen el significado definido arriba. Por eje-  
plo, HCl concentrado frío y formalina son añadidos a una sus-  
10           pensión agitada del esteroide en cloroformo, enfriados a al-  
rededor de 0°C. La mezcla es entonces dejada a temperatura  
ambiente y agitada por varias horas para aportar el corres-  
pondiente derivado 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi).

15           En una incorporación preferida de nuestra invención  
el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11-ceto-4-pregнено-3-ona  
en compuesto que tiene la fórmula 5, en donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tie-  
nen el significado definido arriba, es preparada por oxida-  
ción de los compuestos 11  $\beta$ -hidroxi correspondientes con  
20           trióxido de cromo en una base no-acuosa tal como piridina.  
Por ejemplo, el esteroide en piridina se añade al complejo  
formado por la adición de trióxido de cromo en piridina. La  
mezcla es agitada hasta que queda completamente mezclada y  
después dejada en reposo a temperatura ambiente por varias  
25           horas. Si se desea, sin embargo, el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(me-  
tilenodioxi)-11-ceto-4-pregнено-3-ona puede ser preparado di-  
rectamente por la reacción del 17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregнено-  
3,11,20-triona con soluciones de formaldehido en presencia  
de ácido como se describe en la etapa precedente.

30           En el tratamiento de un compuesto 11  $\beta$ -hidroxi, 11  $\beta$ -  
halógeno ó 11-ceto-17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-4-preg-

272856



5 neno-3-ona con un formato alquil é hidruro de sodio en una  
atmósfera inerte se forma el correspondiente 17  $\alpha$ ,20,20,21-  
bis(metilenodioxi)-2-hidroxi-metileno-4-pregneno-3-ona que  
tiene la estructura de la fórmula 6, en donde  $R_1$  es  $\beta$ -haló-  
geno,  $\beta$ -hidroxi,  $\beta$ -formiloxi- y ceto, pero  $\beta$ -halógeno es-  
tá presente en  $R'$  solo cuando X es halógeno, y  $R_2$ ,  $R_3$  y X  
10 tienen el significado definido arriba. En una incorporación  
preferida de nuestra invención, el esteroide es disuelto en  
un solvente tal como benceno y la solución resultante es en-  
friada a temperatura ambiente y tratada con formato etil. E  
aire en el sistema es reemplazado con nitrógeno, hidruro de  
sodio es añadido y la mezcla es agitada a temperatura ambien-  
te por varias horas.

15 En la reacción anterior, cuando se empieza con un  
esteroide que tenga un grupo 11 $\beta$ -hidroxi presente, puede  
ser formado un formato-11 $\beta$  que tenga la estructura de la  
fórmula 7, en donde  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen el significado defini-  
do arriba (Compárese el Ejemplo 9).

20 El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-2-hidroxi-metile-  
no-4-pregneno es reactivado con hidrato hidrazina en una at-  
mósfera inerte para formar un compuesto de la fórmula 8, en  
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X tienen el significado definido arriba.  
Por ejemplo, el esteroide es disuelto en etanol absoluto y  
tratado con una solución de 1:1 de hidrato hidrazina y eta-  
25 nol absoluto. La mezcla es entonces refluja en una atmós-  
fera de nitrógeno por 45 minutos aproximadamente.

30 En una incorporación preferida de nuestra invención  
el compuesto 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-3,20-pirazolo-  
4-pregneno es entonces convertido en el derivado 1'-acil  
correspondiente que tiene la fórmula 9, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$



y X tienen el significado definido arriba y  $R_5$  es un grupo acil. Esto se logra por medio del tratamiento con un agente acilante, v.gr., un agente acilante bajo hidrocarbano de ácido carboxílico tal como anhídrido benzoico, cloruro terciario butil acetil; un anhídrido bajo alcanico o haluro bajo alcanoil, tal como anhídrido acético, anhídrido propiónico; o un anhídrido polibásico tal como anhídrido  $\beta$ ,  $\beta$  dimetilglutárico, anhídrido succínico y similares, en presencia de una base orgánica tal como piridina.

Un 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)-3, 2-c/pirazolo-4-pregneno teniendo la fórmula anterior en donde  $R_5$  es un alquil, aralquil o un grupo aril es preparado reactivando un 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)-2-hidroximetileno-4-pregneno con una hidrazina substituída. Por ejemplo, el esteroide es disuelto en etanol absoluto, y calentado con un alquil aralquil o hidrazina aril substituída (o una sal hidrazina en presencia de un agente amortiguante tal como acetato de sodio) en una atmósfera inerte.

Entre las hidrazinas substituídas que pueden ser usadas para reacción con los compuestos esteroides anteriores en el proceso de nuestra invención se encuentran: Alquilhidrazinas, tales como metilhidrazina, etilhidrazina, propilhidrazinas, butilhidrazinas,  $\beta$ -hidroxi-etilhidrazina, cicloalquilhidrazinas; arilhidrazinas incluyendo fenilhidrazina y las fenilhidrazinas substituídas, tales como o-, m-, y p-halofenilhidrazinas, o-, m-, y p-tolilhidrazinas, o-, m-, y p-alcoxihidrazinas, o-, m-, y p-nitrofenilhidrazinas; 1-hidrazinonaftaleno, 2-hidrazinopiridina, 3-hidrazinopiridina, 4-hidrazinopiridina, 4-hidrazinopiridina óxido, y 2-hidrazinopirimidina; aralquilhidrazinas, tales como bencil-



hidrazina y feniletlenohidrazina.

Se produce así los correspondientes 1'-substituidos  $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo-esteroides incluyendo: 1'-alquil- tal como 1'-metil-, 1'-etil-, 1'-propil-, 1'-butil-, 1'-( $\beta$ -hidroxi etil)-; 1'-cicloalquil; 1'-aril- incluyendo 1'-fenil- y los derivados fenil 1'-substituidos tales como o-, m-, y p-halofenil; o-, m-, y p-tolil; o-, m-, y p-alcoxifenil-, o-, m- y p-nitrofenil-; 1'-(1"-naftil)-, 1'-(2"-piridil)-, 1'-(3"-piridil)-, 1'-(4"-piridil-, 1'-(4"-piridil-óxido)-, 1'-(2"-pirimidil)-; 1'-aralquil, tales como 1'-bencil- y 1'-feniletetil- $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo-esteroide.

El esteroide 1'-alquil- $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo puede ser asimismo preparado por alquilación directa del esteroide 1'-insubstituido- $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo.

Alternativamente, un 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)- $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo-11 $\beta$ -hidroxi-4-pregнено-3-ona que tiene un substituyente 9 $\alpha$ -halógeno es preparado de la manera siguiente: Usando los procedimientos descritos arriba, un 9 $\alpha$ -halógeno-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona es convertido al correspondiente derivado 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)- el cual es entonces oxidizado a 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -halógeno-4-pregнено-3,11-diona. El último compuesto es entonces reactivado con formato etil é hidruro de sodio para formar el derivado 2-hidroximetileno que es reactivado con hidrazina o una hidrazina monosubstituida para obtener el 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -halógeno- $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo-4-pregнено-11-ona, o el derivado 1'-substituido del mismo.

El 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -halógeno- $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo-4-pregнено-11-ona, o el derivado 1'-substi-



5 tuído del mismo, es entonces reducido al correspondiente 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)-9  $\alpha$ -halógeno-11  $\beta$ -hidroxio- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno, por ejemplo, añadiendo una solución saturada de borohidruro de sodio a una solución del esteroide en una mezcla de trietilamina y alcohol isopropil a los cuales preferimos añadir una poca de agua y dejar la mezcla en reposo durante la noche.

10 En el tratamiento de cualquiera de los compuestos 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno arriba descritos con un ácido orgánico diluido, por ejemplo una solución acuosa al 60% de ácido fórmico, el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo) como grupo protector es removido y se obtiene el correspondiente 17  $\alpha$ , 21-dihidroxio- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona que puede ser representado por la fórmula 10, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tienen el significado descrito arriba, R<sub>5</sub> es acil, alquil, aril o aralquil, y en donde R<sub>4</sub> es hidrógeno, un grupo acil correspondiente al ácido orgánico usado en esta reacción, o una mezcla de los dos. Una mezcla de los esteroides conteniendo el COOH-21 y el acilato-21 puede ser separada por cromatografía. Cualesquiera grupos acil presentes en R<sub>4</sub> y/o en R<sub>5</sub> pueden ser removidos tratando el esteroide con metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente.

25 Un 17  $\alpha$ , 21-dihidroxio- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona es convertido en un derivado 1'-acil-21-acilato en el que ambos grupos acil son iguales por medio del tratamiento con un agente acilante.

30 Un 1'-acil-17  $\alpha$ , 21-dihidroxio- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona es convertido en un derivado 1'-acil-21-acilato en el que los dos grupos acil son diferentes por medio del



tratamiento con un agente acilante en el que el grupo acil del agente acilante es diferente del grupo acil ya presente en la posición 1'- del esteroide.

5 Un 1'-acil-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-preg-  
neno-20-ona es convertido a un derivado 1'-acil-21-acilato  
en el que los dos grupos acil son iguales por el tratamient  
con un agente acilante en el que el grupo acil del agente  
acilante es igual que el del grupo acil ya presente en la  
posición 1'- del esteroide.

10 Los agentes acilantes que pueden ser usados con  
este propósito incluyen un bajo hidrocarbano de ácido car-  
boxílico como agente acilante tal como anhídrido, cloruro  
terciario butil acetil; un anhídrido bajo alcanico o halu-  
ro bajo alcanoil tal como anhídrido acético, anhídrido pro-  
15 piónico, o un anhídrido polibásico tal como anhídrido  $\beta$ ,  $\beta$ :  
dimetilglutárico, anhídrido succínico y similares en presen-  
cia de una base orgánica tal como piridina.

20 El 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-  
ona es reactivado con cloruro metano sulfonyl en una base  
no-acuosa para formar el mesilato-21, indicado en la fórmu-  
la 11, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y X tienen el significado  
definido arriba. Un esteroide en el que  $R_5$  es hidrógeno es  
preferiblemente convertido al derivado 1'-acil antes de lle-  
var a cabo la reacción anterior.

25 El 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-  
ona mesilato-21 anterior es entonces calentado con un yodu-  
ro álcali para formar el compuesto 21-yodo que tiene la fór-  
mula 12, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y X son como arriba se de-  
finen. En un método preferido para llevar a cabo esta reac-  
30 ción, se añade yoduro de sodio al esteroide disuelto en ace-

272856

22



tona y la mezcla resultante es calentada a temperatura reflujo por una hora aproximadamente.

Una mezcla del 17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona anterior y un bisulfito álcali en un solvente es calentada para formar el compuesto 21-désoxi que tiene la fórmula 13, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y X tienen el significado definido arriba. Un método preferido es añadir bisulfito de sodio a una suspensión del esteroide en etanol acuoso y después calentar la mezcla bajo reflujo por un período de alrededor de una hora.

Los ésteres de fosfato 21-dihidrógeno son preparados por la reacción del correspondiente 21-yodo, cloro o compuesto bromo con una mezcla de fosfato de plata y ácido fosfórico. Ambas sales mono y metal diálcali pueden ser obtenidas por neutralización del éster fosfato dihidrógeno con un hidróxido de metal álcali. El tratamiento con cantidades adicionales de metóxido de álcali convertirán el 1'-acilato (R<sub>5</sub>-acil en aminas libres (R<sub>5</sub>-H) de sal de metal diálcali de la cual el fosfato dihidrógeno puede ser obtenido poniéndola en contacto con una resina de intercambio ión, como se expresa por la fórmula 14.

Los anillos A, B, C y pirazolo no se muestran en la ecuación anterior, dado que los grupos substituyentes en estos anillos no afectan el curso de la reacción y en general no cambian durante la reacción. R<sub>3</sub> tiene el significado definido arriba y X es halógeno.

Los derivados 21-fluoro son preparados del correspondiente 17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato calentándolos con un fluoruro álcali en un solvente para formar una mezcla de un compuesto 17  $\alpha$ ,21-epo-



xi teniendo la estructura (A) y el correspondiente compuesto 21-fluoro con la estructura (B) de la fórmula 15, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y X tienen el significado definido arriba. Estos compuestos son separados por división cromatográfica, o por cromatografía en un absorbente débil tal como gel sílice.

En una incorporación preferida de nuestra invención el esteroide es disuelto en dimetilformamida anhídrido recién destilado para formar una solución saturada, cuya solución es entonces calentada a alrededor de  $110^{\circ}\text{C}$ . por 20 horas aproximadamente. Se añade agua a la solución enfriada y el producto es extractado en cloroformo. El extracto de cloroformo es secado en sulfato de sodio y evaporado a secarse para obtener la mezcla de compuestos A y B, los cuales son entonces separados por división de cromatografía.

Los compuestos  $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo descritos en las estructuras anteriores forman sales tales como el hidrocloreuro, sulfato, clorato, perclorato, picrato y tricloroacetato cuando son tratados con el ácido correspondiente.

Una incorporación adicional de nuestra invención comprende composiciones farmacéuticas noveles conteniendo los compuestos  $\beta,2\text{-c}$ /pirazolo nuevos de la serie pregnano, ejemplificados en las estructuras anteriores.

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

#### EJEMPLO 1

A una suspensión de 25.0 gramos de  $11\beta,17\alpha,21\alpha$

22 NOV



856

trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona en 1.5 l. de cloroformo libre de alcohol enfriada a alrededor de 5°C. en un baño de hielo se añaden con agitación constante 750 ml. de ácido hidroclicórico concentrado, frío y después 750 ml. de formalina (baja en metanol). La mezola es removida del baño de hielo y agitada a temperatura ambiente por 7 horas. La capas son separadas y la fase acuosa es nuevamente extractada dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas dos veces con una solución al 5% de bicarbonato de sodio, y dos veces con una solución saturada de sal. La solución es secada en sulfato de magnesia y evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es triturado con metanol para aportar un sólido cristalino. Este material no contiene cantidad perceptible de material inicial por medio de tiras de papel de cromatografía pero muestra dos puntos absorbentes U.V. cercanos al frente solvente (metanol-formamida 2:1 vs. benceno-n-hexano 1:1). Un alícuota de 2.425 gr. es recristalizado tres veces de una mezcla de benceno y n-hexano para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona que es usado en la etapa subsecuente de la síntesis sin purificación ulterior.

Una solución de 400 gr. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona en 4 ml. de piridina es añadida al complejo formado por la adición de 400 mg. de trióxido de cromo a 4 ml. de piridina. La mezola es agitada hasta que queda completamente mezclada y después dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezola de reacción es vaciada en agua, y la mezola acuosa es extractada con éter y después dos veces con acetato etil. El éter combinado y extractos de acetato etil

850

22



son lavados con ácido sulfúrico acuoso diluido a alrededor de 0.5%, y después con agua hasta que quedan neutrales. La capa de solvente orgánico es entonces secada, los solventes son evaporados de allí al vacío, y el material cristalino remanente es purificado por cristalización de una mezcla de acetato etil y éter para obtener 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-16  $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,11-diona.

El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-16  $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,11-diona (1.350 gr.) es disuelto en 23 ml. de benceno caliente seco y la solución resultante es enfriada a temperatura ambiente y tratada con 0.96 ml. de formiato etil recién destilado. El aire en el sistema es reemplazado con nitrógeno y se añaden 560 mg. de hidruro de sodio (como dispersión al 50% en aceite mineral). El sistema es nuevamente desalojado y llenado con nitrógeno, y la mezcla es agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es vaciada en un excedente de una solución saturada acuosa de fosfato dihidrógeno de sodio y el producto es extractado cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos son lavados tres veces con agua y secados en sulfato de sodio. La remoción del solvente da el producto crudo que es disuelto en éter y purificado como la sal sódica por extracción en una solución al 10% de carbonato de sodio. Los extractos alcalinos acuosos son nuevamente acidificados con un exceso de una solución acuosa saturada de fosfato dihidrógeno de sodio y extractados en éter y en cloroformo. Los extractos orgánicos combinados son secados en sulfato de sodio y evaporados a secarse para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,11-diona.

- 15 770 856

22 N



El 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-2-hidroxi-metilen-16  $\alpha$ -metil-4-pregnen-3, 11-diona (850 mg.) es disuelto en 9.2 ml. de etanol absoluto y tratado con una solución de 0.16 ml. de hidrato hidrazina disuelto en 0.16 ml. de etanol absoluto. La mezcla es refluja en una atmósfera de nitrógeno alrededor de 45 minutos y después evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es lavado tres veces con agua fría y el sólido amorfo resultante es secado a 80°C. por 1 hora al alto vacío para obtener el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregnen-11-ona.

A una solución de 100 mg. de 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregnen-11-ona en 2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de reposar alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con acetato etil. El extracto de acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico 1N frío (hasta que el pH de la capa acuosa es 1-3), bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa es 8), y agua (hasta que la capa acuosa es neutral). La solución etil acetato es secada con sulfato de sodio anhídrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío para aportar el 1'-acetil-17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregnen-11-ona que es aislado por la adición de agua y filtración.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero usando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico u otro agente acilante, en lugar de anhídrido acético, se obtiene



272856

el correspondiente derivado 1'-acil.

El 1'-acetil-17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11-ona (720 mg.) es calentado en un baño de vapor con 24 ml. de una solución acuosa al 60% de ácido fórmico alrededor de 30 minutos. El reactivo en exceso es removido al vacío usando un baño de agua a alrededor de 50°C, como la fuente de calor. El residuo es nivelado cuatro veces con n-hexano y después secado a 60°C, al alto vacío para obtener un sólido amorfo que es una mezcla de 1'-acetil-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y 1'-acetil-21-formiloxi-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona, cuyos compuestos son separados por cromatografía.

Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reactivar con 0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por diez minutos. El alcóxido es neutralizado con ácido acético y la mezcla es entonces dejada secar y nivelada con n-hexano. El residuo es lavado con agua, filtrado y secado a peso constante para obtener el 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona.

A una solución de 100 mg. de 1'-acetil-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona en 2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de anhídrido acético. La mezcla es dejada reposar durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de estar en reposo alrededor de 30 minutos el producto es extractado con acetato etil. El extracto de acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sul-

272856



fúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es 1-3), bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa es 8), y agua (hasta que la capa acuosa queda neutral). La solución de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhidrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío. El 17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona 1',21-diacetato es entonces aislado por cristalización de agua y filtración.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de cualquiera de los otros agentes acilantes descritos en la pág. 10 en lugar de anhídrido acético, se obtiene el correspondiente 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona 21-acilato.

De acuerdo con el procedimiento anterior pero empezando con el 17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona, y usando una cantidad equivalente de cualquiera de los agentes acilantes descritos en la página 10, se obtiene el correspondiente 1'-acil-21-acilato del mismo.

A una solución de 85 mg. de 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 ml. de cloruro metano sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura aproximada de 0°C. por un período de una hora aproximadamente. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona 21-mesilato.

A 180 mg. de 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona 21-mesilato disueltos

22 NOV



2356

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 una hora aproximadamente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 1'-acetil-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

El 1'-acetil-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-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 que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener 1'-acetil-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

Un alícuota de 500 mg. del compuesto anterior es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con 0.5 ml. de solución 1.33 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por diez minutos. El alcohol es neutralizado con ácido acético y la mezcla es entonces dejada secar y nivelada con n-hexano. El residuo es lavado con agua filtrado y secado a peso constante para obtener 17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

A una solución de 62 mg. de 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién destilado se añade suficiente fluoruro de potasio anhídrico para asegurar una solución saturada. La mezcla es calentada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a la solución enfriada y el producto es extractado en cloroformo, secado



72850

5 en sulfato de sodio y evaporado a secarse. El producto resultante es una mezcla de 1'-acetil-17  $\alpha$ , 21-epoxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y 1'-acetil-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona, cuyos compuestos son separados por división de cromatografía, o por cromatografía y gel sílice.

10 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3, 20-diona en lugar del 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3, 20-diona se obtienen como productos los correspondientes 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos; el 17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y el 21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y los derivados 1'-acil de los mismos.

15 De acuerdo con los procedimientos anteriores pero principiando con el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3, 20-diona en lugar del 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3, 20-diona se obtienen como productos los correspondientes 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2- $\gamma$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos; el 17  $\alpha$ -hidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2- $\gamma$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y el 21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2- $\gamma$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona, y los derivados 1'-acil de los mismos.

EJEMPLO 2

30 A una suspensión de 25.0 gr. de 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,



17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona en 1.5 l. de cloroformo libre de alcohol enfriada a 5°C. en un baño de hielo se añaden con agitación constante 750 ml. de ácido hidroc

5 (baja en metanol). La mezcla es removida del baño de hielo y agitada a temperatura ambiente por 7 horas. Las capas son separadas y la fase acuosa es nuevamente extractada dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas dos veces con una solución al 5% de bicarbonato de so

10 dio, y dos veces con una solución saturada de sal. La solución es secada en sulfato de magnesia y evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es triturado con metanol para aportar un sólido cristalino. Este material no contiene cantidad apreciable de material inicial por cromatografía

15 en tiras de papel sinó que muestra dos puntos absorbentes U.V. cercanos al frente solvente (metanol-formamida 2:1 vs. benceno-n-hexano 1:1). Un alícuota de 2.425 gr. es recristalizado tres veces de una mezcla de benceno y n-hexano para obtener 6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-11  $\beta$ -

20 hidroxi-4-pregнено-3-ona, que es usado en la etapa subsecuente de la síntesis sin purificación posterior.

El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ -hidroxi-4-pregнено-3-ona (1.350 gr.) es disuelto en 23 ml. de benceno caliente seco, y la solución resultante es enfriada a temperatura ambiente y tratada con 0.96 ml. de formato

25 etil recién destilado. El aire en el sistema es reemplazado con nitrógeno y 560 mg. de hidruro de sodio (como dispersión al 58% en aceite mineral) son añadidos. El sistema es nuevamente evacuado y llenado con nitrógeno, y la mezcla es agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante la noche.

30

= 21 2 856



La mezcla es vaciada en un excedente de una solución acuosa saturada de fosfato dihidrógeno de sodio y el producto es extractado cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos son lavados tres veces con agua y secados en sulfato de sodio. La remoción del solvente da el producto crudo el cual es disuelto en éter y purificado como la sal sódica por extracción en una solución al 10% de carbonato de sodio. Los extractos alcalinos acuosos son nuevamente acidificados con un exceso de solución saturada acuosa de fosfato dihidrógeno de sodio y extractados en éter y en cloroformo. Los extractos orgánicos combinados son secados en sulfato de sodio y evaporados a secarse para obtener el 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileno-4-pregнено-3-ona.

El 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileno-4-pregнено-3-ona (850 mg.) es disuelto en 9.2 ml. de etanol absoluto y tratado con una solución de 0.16 ml. de hidrato hidrazina disuelto en 0.16 ml. de etanol absoluto. La mezcla es reflujaada en una atmósfera de nitrógeno alrededor de 45 minutos y después evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es lavado tres veces con agua fría y el sólido amorfo resultante es secado a 80°C., por 1 hora al alto vacío para obtener el 6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-3,2-c/pirazolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol.

A una solución de 100 mg. de 6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-3,2-c/pirazolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol en 2 ml. de piridina se añade un miliequivalente de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es enton-



ces añadida. Después de reposar alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con acetato etil. El extracto acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1N (hasta que el pH de la capa acuosa es 1-3), bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa es 8), y agua (hasta que la capa acuosa queda neutral). La solución etil acetato es secada con sulfato de sodio anhidrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío para aportar el 1'-acetil-6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol el cual es aislado por la adición de agua y filtración.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico, o cualquiera de los otros agentes acilantes descritos anteriormente en lugar del anhídrido acético, se obtiene el correspondiente derivado 1'-acil.

El 1'-acetil-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-6 $\alpha$ -fluoro- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol (720 mg.) es calentado en un baño de vapor con 24 ml. de una solución acuosa al 60% de ácido fórmico alrededor de 30 minutos. El reactivo en exceso es removido al vacío usando un baño de agua a alrededor de 50°C. como fuente de calor. El residuo es nivelado cuatro veces con n-hexano y después secado a 60°C. al alto vacío para obtener un sólido amorfo el cual es una mezcla de 1'-acetil-6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y 1'-acetil-6 $\alpha$ -fluoro-21-formiloxi-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregнено-20-ona, cuyos compuestos son separados por cromatografía.

Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es di-



5       suelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con  
0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en me-  
tanol a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno  
por diez minutos. El alcóxido es neutralizado con ácido  
acético y la mezcla es entonces dejada secar y nivelada con  
n-hexano. El residuo es lavado con agua, filtrado y secado  
a peso constante para obtener el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-  
trihidroxi- $\Delta^3,2\text{-g}$ pirazolo-4-pregнено-20-ona.

10       A una solución de 100 mg. de 1'-acetil-6  $\alpha$ -fluoro-  
11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\Delta^3,2\text{-g}$ pirazolo-4-pregнено-20-ona en  
2 ml. de piridina se añade un miliequivalente de anhídrido  
acético. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a  
temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es enton-  
ces añadida. Después de reposar por 30 minutos aproximada-  
15       mente, el producto es extractado con acetato etil. El ex-  
tracto de acetato etil es lavado sucesivamente con agua, á-  
cido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa  
es 1-3), bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta que el  
pH de la capa acuosa es 8), y agua (hasta que la capa acuosa  
20       ha quedado neutral). La solución de acetato etil es secada  
con sulfato de sodio anhídrico. El solvente es entonces des-  
tilado a alrededor de 40°C. al vacío. El producto es enton-  
ces cristalizado de un solvente; alternativamente el 6  $\alpha$ -  
fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\Delta^3,2\text{-g}$ pirazolo-4-pregнено-  
25       20-ona-1,21-diacetato puede ser aislado por la adición de  
agua y filtración.

30       De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
usando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico, u  
otro agente acilante, en lugar del anhídrido acético, se ob-  
tiene el correspondiente 1'-acil-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-



27250

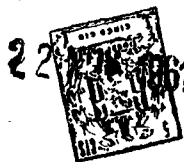
trihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona-21-acilato.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con el 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona, y usando una cantidad equivalente de cualquiera de los agentes acilantes descritos en la página 10, se obtiene el correspondiente 1'-acil-21-acilato del mismo.

A una solución de 85 mg. de 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 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 que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato.

A 180 mg. de 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato 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 1 hora aproximadamente, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona.

El 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 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 una hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua y el material que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona.

A una solución de 62 mg. de 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién destilado se añaden suficiente fluoruro de potasio anhídrido para asegurar una solución saturada. La mezcla es calentada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a la solución enfriada y el producto es extractado en cloroformo, secado en sulfato de magnesia y evaporado a secarse. El producto resultante es una mezcla de 17  $\alpha$ , 21-epoxi-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ -hidroxi- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y 6  $\alpha$ , 21-difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona cuyos compuestos son separados por división de cromatografía, o por cromatografía en gel sílice.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con los derivados 1'-acil correspondientes, se obtienen como productos el 1'-acil-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-6  $\alpha$ , 21-difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como productos



272856

5       tos los correspondientes 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y el derivado 1'-acil-21-acilato de los mismos; el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 6  $\alpha$ , 21-difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona, y el derivado 1'-acil de los mismos.

10       De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3, 20-diona en lugar del 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregneno-3, 20-diona se obtienen como productos los correspondientes 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los que los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes; el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 6  $\alpha$ , 21-difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y los derivados 1'-acil de los mismos.

20       De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregneno-3, 20-diona en lugar del 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregneno-3, 20-diona se obtienen como productos los correspondiente 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los que los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 6  $\alpha$ , 21-difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregne-

25

30



772856

no-20-ona y los derivados 1'-acil de estos productos.

EJEMPLO 3

5 A una suspensión de 25.0 gr. de  $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona en 1.5 l. de cloroformo libre de alcohol enfriada a alrededor de 5°C. en un baño de hielo se añaden con agitación constante 750 ml. de ácido hidroclicórico concentrado, frío y después 750 ml. de formalín (bajo en metanol). La mezcla es removida del baño de hielo  
10 y agitada a temperatura ambiente por 7 horas. Las capas son separadas y la fase acuosa es nuevamente extractada dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas dos veces con una solución al 5% de bicarbonato de sodio, y dos veces con una solución saturada de sal. La solución es secada en sulfato de magnesio y evaporada a secarse  
15 bajo presión reducida. El residuo es triturado con metanol para aportar un sólido cristalino. Este material no contiene cantidad perceptible de material inicial por cromatografía en tiras de papel pero muestra dos puntos absorbentes U.C. cercanos al frente solvente (metanol-formamida 2:1 vs. benceno n-hexano 1:1). Un alícuota de 2.425 gr. es recrystalizado tres veces de una mezcla de benceno y n-hexano para obtener  
20  $17\alpha, 20, 20, 21$ -bis(metilenodioxo) $11\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3-ona el cual es usado en la etapa subsecuente de la síntesis sin purificación posterior.  
25

Una solución de 400 mg. de  $17\alpha, 20, 20, 21$ -bis(metilenodioxo) $11\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3-ona en 4 ml. de piridina es añadida al complejo formado por la adición de 400 mg. de trióxido de cromo a 4 ml. de piridina. La mezcla es  
30 agitada hasta que se ha mezclado completamente y después deja-



da en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción es vaciada en agua, y la mezcla acuosa es extractada con éter y después dos veces con acetato etil. Los extractos combinados de éter y acetato etil son lavados con ácido sulfúrico acuoso diluido a alrededor de 0°C., y después con agua hasta quedar neutral. La capa de solvente orgánica es entonces secada, los solventes son evaporados al vacío, y el material cristalino remanente es purificado por cristalización de una mezcla de éter y etil acetato para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,11-diona.

El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,11-diona (1.350 g.) es disuelto en 23 ml. de benceno caliente seco y la solución resultante es enfriada a temperatura ambiente y tratada con 0.96 ml. de formato etil recién destilado. El aire en el sistema es reemplazado con nitrógeno y se añaden 560 mg. de hidruro de sodio (como dispersión acuosa al 58% en aceite mineral). El sistema es nuevamente evacuado y llenado con nitrógeno, y la mezcla es agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es vaciada en un excedente de una solución acuosa saturada de fosfato dihidrógeno de sodio y el producto es extractado cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos son lavados tres veces con agua y secados en sulfato de sodio. La remoción del solvente aporta el producto crudo que es disuelto en éter y purificado como sal sódica por extracción en una solución al 10% de carbonato de sodio. Los extractos alcalinos acuosos son nuevamente acidificados con un excedente de una solución acuosa saturada de fosfato dihidrógeno de sodio y extractados en éter y en cloroformo. Los extractos




856

orgánicos combinados son secados en sulfato de sodio y evaporados a secarse para obtener el 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-2-hidroxi-metilenó-6 $\alpha$ -metil-4-pregnenó-3,11-diona.

5 El 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-2-hidroxi-metilenó-6 $\alpha$ -metil-4-pregnenó-3,11-diona (850 mg.) es disuelto en 9.2 ml. de etanol absoluto y tratado con una solución de 0.16 ml. de hidrato hidrazina disuelto en 0.16 ml. de etanol absoluto. La mezcla es refluja en una atmósfera de nitrógeno alrededor de 45 minutos y después evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es lavado tres veces con agua fría y el sólido amorfo resultante es secado a 80°C. por 1 hora a alto vacío para obtener 17 $\alpha$ ,20,20,21,bis(metilenodioxi)-6 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2\text{-c}$ /pirazolo-4-pregnenó-11-ona.

15 A una solución de 100 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-6 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2\text{-c}$ /pirazolo-4-pregnenó-11-ona en 2 ml. de piridina se añade un miliequivalente de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de reposar alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con acetato etil. El extracto acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa es 8) y agua (hasta que la capa acuosa ha quedado neutral). La solución de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhídrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío para aportar el 1'-acetil-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-6 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2\text{-c}$

22 

472856

pirazolo-4-pregнено-11-ona, el cual es aislado por la adición de agua y filtración.

5 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico o cualquiera de los agentes acilantes descritos anteriormente, en lugar del anhídrido acético, se obtiene el correspondiente derivado 1'-acil.

10 El 1'-acetil-17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11-ona (720 mg.) es calentado en un baño de vapor con 24 ml. de una solución al 60% de ácido fórmico alrededor de 30 minutos. El reactivo en exceso es removido al vacío usando un baño de agua a alrededor de 50°C. como la fuente de calor. El residuo es nivelado cuatro veces con n-hexano y después secado a 60°C.

15 a alto vacío para obtener un sólido amorfo que es una mezcla de 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona y 1'-acetil-21-formiloxi-17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona cuyos compuestos son separados por cromatografía.

20 Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con 0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por diez minutos. El alcoxido es neutralizado con ácido

25 acético y la mezcla es entonces dejada secar y nivelada con n-hexano. El residuo es lavado con agua, filtrado y secado a peso constante para obtener el 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona.

30 A una solución de 100 mg. de 1'-acetil-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona en

272656



2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de reposar alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con acetato etil. El extracto acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua (hasta que la capa acuosa ha quedado neutral). La solución de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhídrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío. El 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona-1', 21-diacetato es entonces aislado por la adición de agua y filtración.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero usando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico o cualquiera de los agentes acilantes descritos anteriormente, en lugar del anhídrido acético, se obtiene el correspondiente 1'-acetil-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona 21-acilato.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregneno-11-ona, y usando una cantidad equivalente de cualquiera de los agentes acilantes descritos anteriormente, se obtiene el correspondiente 1'-acil-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona 21-acilato.

A una solución de 85 mg. de 1'-acetil-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 ml.

27255B

22



de cloruro sulfonil metano. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura aproximada de 0°C., por un período de una hora aproximadamente. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato.

A 180 mg. de 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato 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 una hora aproximadamente, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener 1'-acetil-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

El 1'-acetil-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-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 aproximado de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener el 1'-acetil-17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

A una solución de 62 mg. de 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién des-



5 tilada se añade suficiente fluoruro de potasio anhídrico para asegurar una solución saturada. La mezcla es calentada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a la solución enfriada y el producto es extractado en cloroformo, secado en sulfato de sodio y evaporado a secarse. El producto resultante es una mezcla de 1'-acetil-17  $\alpha$ , 21-epoxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\alpha$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y 1'-acetil-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\alpha$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona, cuyos compuestos son separados por división de cromatografía, o por cromatografía en gel sílice.

10 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$ -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona en lugar del 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3, 20-diona, se obtienen como productos los correspondientes 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ , 15 16  $\alpha$ -dimetil- $\beta$ , 2- $\alpha$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los que los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, 17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$ -dimetil- $\beta$ , 2- $\alpha$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y el 21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$ -dimetil- $\beta$ , 2- $\alpha$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y el 1'-acil derivado de los mismos.

20 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha\beta$ -dimetil-4-pregneno-3, 20-diona en lugar del 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3, 20-diona, se obtienen como productos los correspondientes 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\beta$ -dimetil- $\beta$ , 2- $\alpha$ /pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los que los dos grupos acil pueden ser iguales o di-

25

30



ferentes, el 17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 21-fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y los derivados 1'-acil de los mismos.

5 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-metileno-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona, se obtienen como productos los correspondientes 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los que los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 17 $\alpha$ ,-hidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 21-fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el derivado 1'-acil de los mismos.

20 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes 6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los que los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 6 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el derivado 1'-acil del mismo.

30 De acuerdo con los procedimientos anteriores pero principiando con el 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihi-



droxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona se obtiene como productos los correspondientes 6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 6  $\alpha$ ,21-difluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el derivado 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 6  $\alpha$ ,21-difluoro-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el derivado 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16-metileno-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona, se obtienen como productos los correspondientes 6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-



droxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona y el 6  $\alpha$ ,21-difluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona y el derivado 1'-acil de los mismos.

5

EJEMPLO 4

10

15

20

25

30

A una suspensión de 25.0 gr. de 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-tri-hidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en 1.5 l. de cloroformo libre de alcohol enfriado a alrededor de 5°C. en un baño de hielo se añaden con agitación constante 750 ml. de ácido hidroclicórico concentrado, frío y después 750 ml. de formalín (bajo en metanol). La mezcla es removida del baño de hielo y agitada a temperatura ambiente por 7 horas. Las capas son separadas y la fase acuosa es nuevamente extractada dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas dos veces con una solución al 5% de bicarbonato de sodio, y dos veces con una solución saturada de sal. La solución es secada en sulfato de magnesia y evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es triturado con metanol para aportar un sólido cristalino. Este material no contiene cantidad perceptible de material inicial por la cromatografía con tiras de papel pero muestra dos puntos absorbentes U.V. cercanos al frente de solvente (metanol-formamida 2:1 vs. benceno-n-hexano 1:1). Un alícuota de 2.425 gr. es recristalizado tres veces de una mezcla de benceno y n-hexano para obtener 1.380 gr. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-11  $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3-ona, p.f. 263-268°C. que es usado en la etapa subsecuente de la síntesis sin purificación ulterior.

El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)11  $\beta$ -hidroxi-



16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona (1.350 gr.) es disuelto en  
23 ml. de benceno caliente seco y la solución resultante  
es enfriada a temperatura ambiente y tratada con 0.96 ml.  
de formato etil recién destilado. El aire en el sistema  
5 es reemplazado con nitrógeno y se añaden 560 mg. de hidru-  
ro de sodio (como dispersión al 58% en aceite mineral). El  
sistema es nuevamente desalojado y llenado con nitrógeno,  
y la mezcla es agitada magnéticamente a temperatura ambien-  
te durante la noche. La mezcla es vaciada en un excedente  
10 de una solución acuosa saturada de fosfato dihidrógeno de  
sodio y el producto es extractado cuatro veces con benceno.  
Los extractos orgánicos son lavados tres veces con agua y  
secados en sulfato de sodio. La remoción del solvente apor-  
ta el producto crudo que es disuelto en éter y purificado  
15 como sal de sodio por extracción en una solución al 10% de  
carbonato de sodio. Los extractos alcalinos acuosos son  
nuevamente acidificados con un excedente de una solución  
saturada acuosa de fosfato dihidrógeno de sodio y extrac-  
tados en éter y en cloroformo. Los extractos orgánicos  
20 combinados son secados en sulfato de sodio y evaporados a  
secarse para obtener el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-  
11 $\beta$  -hidroxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona  
que tiene las siguientes propiedades:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$   
249.8 E % 249,  $\lambda_{\text{max}}$  307.5 E % 100.

25 El 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-11 $\beta$  -hidroxi-2-  
hidroximetileno-4-pregнено-3-ona (850 mg.) es disuelto en  
9.2 ml. de etanol absoluto y tratado con una solución de  
0.16 ml. de hidrato hidrazina disuelta en 0.16 ml. de eta-  
nol absoluto. La mezcla es refluja en una atmósfera de  
30 nitrógeno por 45 minutos aproximadamente y después evapora-



da a secarse bajo presión reducida. El residuo es lavado tres veces con agua fría y el sólido amorfo resultante es secado a 80°C. por 1 hora a alto vacío para obtener alrededor de 820 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol.  $\lambda_{max}$  261 E % 220.

A una solución de 100 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol en 2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de reposar alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con acetato etil. El extracto de acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua, (hasta que la capa acuosa ha quedado neutra). La solución de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhidrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío para aportar el 1'-acetil-17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol el cual es aislado por la adición de agua y filtración.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico, o cualquiera de los otros agentes acilantes descritos anteriormente, en lugar del anhídrido acético, se obtiene el esteroide 1'-acil correspondiente.

El 1'-acetil-17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol (720 mg.) es calentado en un baño de vapor con 24 ml. de una solución acuosa



210856

sa al 60% de ácido fórmico alrededor de 30 minutos. El reactivo excedente es removido al vacío usando un baño de agua a alrededor de 50°C. como la fuente de calor. El residuo es nivelado cuatro veces con n-hexano y después secado a 60°C. a alto vacío para obtener un sólido amorfo el cual es una mezcla de 1'-acetil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y 1'-acetil-21-formiloxi-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona cuyos compuestos son separados por cromatografía.

10 Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con 0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por diez minutos. El alcoxido es neutralizado con ácido acético y la mezcla es dejada secar y nivelada con n-hexano. 15 El residuo es lavado con agua, filtrado y secado a peso constante para obtener alrededor de 375 mg. de 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$  263 E % 233.

20 A una solución de 100 mg. de 1'-acetil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona en 2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. 25 Después de reposar alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con acetato etil. El extracto acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua (hasta que el pH de la capa acuosa queda 30

272056



neutral). La solución de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhídrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío. El 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 1', 21-diacetato es entonces aislado por la adición de agua y filtración.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero usando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico o cualquiera de los otros agentes acilantes descritos anteriormente, en lugar del anhídrido acético, se obtiene el correspondiente 1'-acetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-acilato.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-20-ona, y usando una cantidad equivalente de cualquiera de los agentes acilantes descritos anteriormente, se obtiene el correspondiente 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 1'-acil-21-acilato.

A una solución de 85 mg. de 1'-acetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-20-ona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 ml. de cloruro metano sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura aproximada de 0°C., por un período de una hora aproximadamente. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua, y secado para obtener 1'-acetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato.

A 180 mg. de 1'-acetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-



16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato 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 que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener 1'-acetil-11 $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona.

5

10

El 1'-acetil-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona 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 aproximado de 1 hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil, para obtener 1'-acetil-11 $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona.

15

20

A una solución de 62 mg. de 1'-acetil-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\beta$ ,2-g/pirazolo-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-20-ona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién destilado se añade suficiente fluoruro de potasio anhídrico para asegurar una solución saturada. La mezcla es calentada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a la solución enfriada y el producto es extractado en cloroformo, secado en sulfato de sodio y evaporado a secarse. El producto resultante es una mezcla de 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-epoxi-11 $\beta$ ,hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona

25

30



2850

y 1'-acetil-21-fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-  
 $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona, cuyos compuestos son  
separados por división de cromatografía o por cromatogra-  
fía en gel sílice.

5 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pe-  
ro principiando con el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-  
4-pregneno-3,20-diona en lugar del 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-  
16 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, se obtienen como produc-  
tos los correspondientes 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-  
10  $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acil-  
lato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en  
los que los dos grupos acil pueden ser iguales a diferen-  
tes, el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-  
pregneno-20-ona y el 21-fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -  
15 metil- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona, y los derivados  
1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores pero  
principiando con el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dime-  
20 til-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tri-  
hidroxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como  
productos los correspondientes 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ ,  
16 $\beta$ -dimetil- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-,  
el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los  
25 mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser igua-  
les o diferentes, el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dimetil-  
 $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 21-fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -  
dihidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dimetil- $\Delta^3,2$ - $\pi$ /pirazolo-4-pregneno-20-  
ona y los derivados 1'-acil de los mismos.

30 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
principiando con el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-

172856



metileno-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2- $\epsilon$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-6  $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2- $\epsilon$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 21-fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-6  $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2- $\epsilon$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-6  $\alpha$ ,16  $\alpha$ -dimetil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-6  $\alpha$ ,16  $\alpha$ -dimetil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-6  $\alpha$ ,16  $\alpha$ -dimetil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 21-fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-6  $\alpha$ ,16  $\alpha$ -dimetil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ /pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en

272056



los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y el 21-fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona, y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores pero principiando con el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno-4-pregнено-3, 20-diona en lugar del 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3, 20-diona se obtienen como productos los correspondientes 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y el 21-fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16-metileno- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona, y los derivados 1'-acil de los mismos.

EJEMPLO 5

A una suspensión de 10 gr. de 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregнено-3, 20-diona en 475 ml. de cloroforno libre de alcohol y 300 ml. de cloruro metileno, enfriado a alrededor de 5% en un baño de hielo, se añaden con agitación constante 189 ml. de ácido hidroclicrico concentrado frío y después 189 ml. de formalín (bajo en metanol). La mezcla es removida del baño de hielo y agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Las capas son separadas y la fase acuosa es nuevamente extractada dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, después con una solución al 5% de bicarbonato de sodio



y nuevamente con agua. La solución es secada en sulfato de magnesia y evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es nivelado tres veces con metanol. El metanol caliente es entonces añadido y el producto es filtrado y después cristalizado de una mezcla de cloruro metileno y n-hexano para obtener el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis-(metilendioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ -hidroxi-4-pregneno-3-ona.

Una solución de 400 mg. de 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis-(metilendioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ -hidroxi-4-pregneno-3-ona en 4 ml. de piridina es añadida al complejo formado por la adición de 400 mg. de trióxido de cromo a 4 ml. de piridina. La mezcla es agitada hasta que se mezcla completamente y después dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción es vaciada en agua, y la mezcla acuosa es extractada con éter y después dos veces con acetato etil. Los extractos combinados de éter y acetato etil son lavados con ácido sulfúrico acuoso diluído a alrededor de 0°C., y después con agua hasta quedar neutral. La capa orgánica de solvente es entonces secada, los solventes son evaporados de allí al vacío y el material cristalino remanente es purificado por cristalización de una mezcla de acetato etil y éter para obtener el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis-(metilendioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-4-pregneno-3, 11-diona.

El 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-4-pregneno-3, 11-diona, (500 mg.) es suspendido en 8.5 cc. de benceno seco y tratado con 0.15 ml. de formato etil recién destilado. El aire en el sistema es reemplazado con nitrógeno y se añaden 225 mg. de hidruro de sodio (como dispersión al 58% en aceite mineral). El sistema es nue-



272856

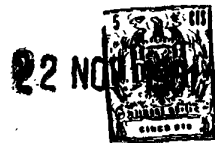
22

vamente desalojado y llenado con nitrógeno. La mezcla es agitada bajo nitrógeno por 1/2 hora después de cuyo tiempo se añaden 0.2 ml. de formato etil y la mezcla es agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante la noche.

5 La mezcla es vaciada en un excedente de una solución saturada acuosa de fosfato dihidrógeno de sodio y el producto es extractado cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos son lavados tres veces con agua y secados en sulfato de sodio. La remoción del solvente aporta el producto  
10 to crudo que es disuelto en éter y purificado como sal sódica por extracción en una solución al 10% de carbonato de sodio. Los extractos alcalinos acuosos son nuevamente acidificados con un exceso de una solución acuosa saturada de fosfato dihidrógeno de sodio y extractados en éter. Los  
15 extractos orgánicos combinados son secados en sulfato de sodio y evaporados a secarse para obtener el 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-2-hidroxi-3,11-diona.

20 El 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-2-hidroxi-3,11-diona (65 mg.) es disuelto en 0.7 ml. de etanol absoluto y tratado con una solución de 0.12 ml. de hidrato hidrazina disuelto en 0.12 ml. de etanol absoluto. La mezcla es refluja en una atmósfera de nitrógeno alrededor de 45 minutos y después evaporada  
25 a secarse bajo presión reducida. El residuo es disuelto en cloroformo y éter petróleo y añadido para obtener un sólido que es el 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-3,2-c/pirazolo-4-pregno-11-ona.

30 A una solución de 100 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-3,2-c/pirazolo-4-pregno-11-ona-



72856

5 en 2 ml. de piridina se añade un miliequivalente de anhídrido acético. La mezcla es dejada reposar durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de estar en reposo alrededor de 30 minutos al producto es extractado con acetato etil. El extracto acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua (hasta que la  
10 capa acuosa ha quedado neutral). La solución de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhídrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío para aportar el 1'-acetil-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-11-ona el cual es aislado por la adición de agua y filtración.  
15

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico, o cualquiera de los otros agentes acilantes descritos anteriormente, en lugar del anhídrido acético, se obtienen  
20 los derivados 1'-acil correspondientes.

El 1'-acetil-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-11-ona (25 mg. es calentado en un baño de vapor con 5 cc. de una solución acuosa al 60% de ácido fórmico alrededor de 30 minutos. El reactivo en exceso es removido bajo presión reducida usando  
25 un baño de agua a alrededor de 50°C., como la fuente de calor. El residuo es nivelado con n-hexano. El residuo es entonces disuelto en acetona y precipitado con n-hexano para obtener un sólido amorfo que es una mezcla de 1'-acetil-9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-  
30



11,20-diona y 1'-acetil-21-formiloxi-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -  
dihidroxi- $\beta$ ,2- $\gamma$ pirazolo-4-pregneno-20-ona, cuyos compues-  
tos son separados por cromatografía.

5 Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es  
disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con  
0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en me-  
tanol a temperatura ambiente bajo nitrógeno por diez minu-  
tos. El alcoxido es neutralizado con ácido acético y la  
mezcla es entonces dejada secar y nivelada con n-hexano.  
10 El residuo es lavado con agua, filtrado y secado a peso  
constante para obtener el 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2- $\gamma$   
pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

15 A una solución de 100 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-  
17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2- $\gamma$ pirazolo-4-pregneno-11,20-diona en  
2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de anhídrido propióni-  
co. La mezcla es dejada reposar durante la noche a tempe-  
ratura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces  
añadida. Después de quedar en reposo por alrededor de 30  
minutos, el producto es extractado con acetato etil. El  
20 extracto de acetato etil es lavado sucesivamente con agua,  
ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa  
es de 1-3), bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta  
que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua (hasta que la  
capa acuosa ha quedado neutral). La solución de acetato  
25 etil es secada con sulfato de sodio anhidrico. El solvente  
es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío. El  
1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2- $\gamma$ pirazolo-4-  
pregneno-11,20-diona 21-propionato es entonces aislado por  
la adición de agua y filtración.

30 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero prin-

372850



5

...cipiando con una cantidad equivalente de anhídrido acético u otro agente acilante, en lugar del anhídrido propiónico, se obtiene el correspondiente 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona-21-acilato.

10

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero principiando con el 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -21-dihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona, y empleando una cantidad equivalente de cualquiera de los agentes acilantes que se han descrito anteriormente se obtiene el correspondiente 1'-acil-21-acilato del mismo.

15

A una solución de 85 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 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 que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato.

20

25

A 180 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato disuelto en 10 ml. de acetona se añaden 300 mg. de yoduro sódico. La mezcla resultante es calentada a temperatura refluxo por un período aproximado de una hora, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo- $\beta$ ,2-c/

30

272356

22



pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

El 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo- $\Delta^3,2-c/$ -  
 pirazolo-4-pregneno-11,20-diona es disuelto en una mezcla de  
 5 ml. de agua y 5 ml. de etanol. A la suspensión resultan-  
 5 te se añaden 500 mg. de bisulfito de sodio, y la mezcla es  
 calentada bajo reflujo por un período aproximado de una ho-  
 ra. La solución de reacción es enfriada, diluída con agua,  
 y el material que se separa es recuperado por filtración.  
 El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del  
 10 acetato etil para obtener 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-  
 $\Delta^3,2-c/$ pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

A una solución de 62 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-  
 17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\Delta^3,2-c/$ pirazolo-4-pregneno-11,20-diona  
 21-mesilato de 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién  
 15 destilado se añade suficiente fluoruro de potasio anhídri-  
 co para asegurar una solución saturada. La mezcla es ca-  
 lentada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a la solución  
 enfriada y el producto es extractado en cloroformo, secado  
 en sulfato de sodio y evaporado a secarse. El producto re-  
 20 sultante es una mezcla de 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-epoxi-9  $\alpha$ -fluoro-  
 $\Delta^3,2-c/$ pirazolo-4-pregneno-11,20-diona y 1'-acetil-9  $\alpha$ ,21-  
 difluoro-17  $\alpha$ -hidroxi- $\Delta^3,2-c/$ pirazolo-4-pregneno-11,20-dio-  
 na, cuyos compuestos son separados por división de cromatografía,  
 o por cromatografía en gel sílice.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
 principiando con el 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -  
 25 metil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,  
 17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como  
 productos los correspondientes 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-  
 30 16  $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2-c/$ pirazolo-4-pregneno-11,20-diona y el 1'-



372 856

5 acil-, el 21-acilato, y el 1'-acil-21-acilato derivados de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 9 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y los derivados 1'-acil de los mismos.

10 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 9 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona, y los derivados 1'-acil de los mismos.

20 De acuerdo con los procedimientos anteriores pero principiando con el 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16-metileno-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16-metileno- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16-metileno- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 9 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16-metileno- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona, y los derivados 1'-acil de los mismos.

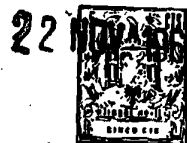


De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el  $9\alpha$ -cloro- $11\beta$ ,  $17\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona en lugar del  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ ,  $17\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes  $9\alpha$ -cloro- $17\alpha$ , 21-dihidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el  $9\alpha$ -cloro- $17\alpha$ -hidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el  $9\alpha$ -cloro-21-fluoro- $17\alpha$ -hidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona, y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el  $9\alpha$ -cloro- $11\beta$ ,  $17\alpha$ , 21-trihidroxi- $16\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ ,  $17\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes  $9\alpha$ -cloro- $17\alpha$ , 21-dihidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo- $16\alpha$ -metil-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y el 1'-acil-21-acilato derivados de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el  $9\alpha$ -cloro- $17\alpha$ -hidroxi- $16\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el  $9\alpha$ -cloro-21-fluoro- $17\alpha$ -hidroxi- $16\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona, y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el  $9\alpha$ -cloro- $11\beta$ ,  $17\alpha$ , 21-trihidroxi- $16\beta$ -metil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ ,  $17\alpha$ , 21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes  $9\alpha$ -cloro- $17\alpha$ , 21-dihidroxi-

272856



droxi-16 $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona  
 y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-  
 acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil  
 pueden ser iguales o diferentes, el 9 $\alpha$ -cloro-17 $\alpha$ -hidroxi-  
 5 16 $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 9 $\alpha$ -  
 cloro-21-fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-  
 pregneno-11,20-diona y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pe-  
 ro principiando con el 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-  
 10 16-metileno-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 9 $\alpha$ -fluoro-  
 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregнено-3,20-diona se obtienen  
 como productos los correspondientes 9 $\alpha$ -cloro-17 $\alpha$ ,21-di-  
 hidroxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona  
 y el 1'-acil, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-  
 15 acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pue-  
 den ser iguales o diferentes, el 9 $\alpha$ -cloro-17 $\alpha$ -hidroxi-  
 16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 9 $\alpha$ -  
 cloro-21-fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-  
 4-pregнено-11,20-diona, y los derivados 1-acil de los mis-  
 20 mos.

EJEMPLO 6

A una suspensión de 10 gr. de 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-  
 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregнено-3,20-diona en 475 ml. de clo-  
 25 roformo libre de alcohol y 300 ml. de cloruro metileno, en-  
 friada a alrededor de 5°C. en un baño de hielo, se añaden  
 con agitación constante 189 ml. de ácido hidroclicórico con-  
 centrado, frío y después 189 ml. de formalín (bajo en meta-  
 nol). La mezcla es removida del baño de hielo y agitada a  
 30 temperatura ambiente por 2 horas. Las capas son separadas

73856

22



5 y la fase acuosa es nuevamente extractada dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, después con una solución de bicarbonato de sodio al 5% y nuevamente con agua. La solución es secada en sulfato de magnesia y evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es nivelado tres veces con metanol. El metanol caliente es entonces añadido y el producto es filtrado y después cristalizado de una mezcla de cloruro metileno y n-hexano para obtener el 17 $\alpha$ ,20-20-21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-4-pregнено-3-ona.

10 El 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis-(metilenodioxo)-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-4-pregнено-3-ona (500 mg.) es suspendido en 8.5 cc. de benceno seco y tratado con 0.15 ml. de formato etil recién destilado. El aire en el sistema es reemplazado con nitrógeno y 225 mg. de hidruro de sodio (como una dispersión en aceite mineral al 58%) son añadidos. El sistema es nuevamente desalójado y llenado con nitrógeno. La mezcla es agitada bajo nitrógeno por 1/2 hora después de cuyo tiempo se añaden 0.2 ml. de formato etil y la mezcla es agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es vaciada en un excedente de una solución saturada acuosa de fosfato dihidrógeno de sodio y el producto es extractado cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos son lavados tres veces con agua y secados en sulfato de sodio. La remoción del solvente aporta el producto crudo el cual es disuelto en éter y purificado como sal sódica por extracción en una solución de carbonato de sodio al 10%. Los extractos alcalinos acuosos son nuevamente acidificados con un exceso de una solución saturada acuosa de fosfato dihidrógeno de sodio y extractados en éter. Los extractos or-

15

20

25

30



gánicos combinados son secados en sulfato de sodio y evaporados a secarse para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-2-hidroxi-metileno-4-pregnen-3-ona.

- 5 El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-2-hidroxi-metileno-4-pregnen-3-ona (65 mg.) es disuelto en 0.7 ml. de etanol absoluto y tratado con una solución de 0.12 ml. de hidrato hidrazina disuelto en 0.12 ml. de etanol absoluto. La mezcla es refluja en una atmósfera de
- 10 nitrógeno alrededor de 45 minutos y después evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es disuelto en cloroformo y éter petróleo es añadido para obtener un sólido el cual es 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-3,2-c/pirazolo-4-pregnen-3-ona.
- 15 A una solución de 100 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-3,2-c/pirazolo-4-pregnen-3-ona en 2 ml. de piridina se añade un miliequivalente de anhídrido propiónico. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de quedar en reposo alrededor de
- 20 30 minutos, el producto es extractado con acetato etil. El extracto de acetato etil es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), el bicarbonato de sodio acuoso saturado (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua (hasta que la capa acuosa ha quedado neutral). La solución de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhidrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío para
- 25 aportar el 1'-propionil-17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-3,2-c/pirazolo-4-pregnen-3-ona el cual es ais-
- 30



lado por medio de la adición de agua y filtración.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero usando una cantidad equivalente de anhídrido acético u otro agente acilante, en lugar de anhídrido propiónico, se obtienen los correspondientes derivados 1'-acil.

El 17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , dicloro-1'-propionil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено (25 mg.) es calentado en un baño de vapor con 5 cc. de una solución acuosa de ácido fórmico al 60% alrededor de 30 minutos. El reactivo en exceso es removido bajo presión reducida usando un baño de agua a alrededor de 50°C. como la fuente de calor. El residuo es nivelado con n-hexano. El residuo es entonces disuelto en acetona y precipitado con n-hexano para obtener un sólido amorfo que es una mezcla del 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-1'-propionil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-1'-propionil-21-formiloxi-17 $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona, cuyos compuestos son separados por cromatografía.

En alícuota de 500 mg. de este producto crudo es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con 0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por diez minutos. El alcoxido es neutralizado con ácido acético y la mezcla es entonces dejada secar y nivelada con n-hexano. El residuo es lavado con agua, filtrado y secado a peso constante para obtener el 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona.

A una solución de 100 mg. de 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-1'-propionil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona, en 2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de anhídrido acético.



72856

La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de quedar en reposo alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con acetato etil. El acetato etil en extracto es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua (hasta que la capa acuosa queda neutral). La solución de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhidrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C., al vacío. El producto es entonces cristalizado de un solvente; alternativamente, el producto puede ser cromatografiado en alúmina para obtener el 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-1'-propionil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato, el cual es aislado por cristalización del separador apropiado.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero usando una cantidad equivalente de cualquier otro agente acilante descrito anteriormente en lugar del anhídrido acético se obtiene el correspondiente 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-1'-propionil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acilato.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona, y usando una cantidad equivalente de cualquiera de los agentes acilantes descritos anteriormente, se obtiene el correspondiente 1'-acil-21-acilato de los mismos.

A una solución de 85 mg. de 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,



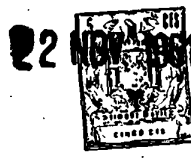
21-dihidroxi-1'-propionil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 ml. de cloruro metano sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura aproximada de 0°C., por un período de 1 hora aproximadamente. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-1'-propionil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato.

A 180 mg. de 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-1'-propionil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato 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 1 hora aproximadamente, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-1'-propionil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona.

El 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-1'-propionil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona 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 que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-20-ona.

A una solución de 62 mg. de 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,

72856



21-dihidroxi-1'-propionil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-20-  
ona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrido re-  
cien destilado se añade suficiente fluoruro de potasio an-  
hídrico para asegurar una solución saturada. La mezcla es  
5 calentada a 110°C. por 20 horas. Se añade entonces agua  
a la solución enfriada y el producto es extractado en clo-  
roformo, secado en sulfato de sodio y evaporado a secarse.  
El producto resultante es una mezcla de 17  $\alpha$ ,21-epoxi-9  $\alpha$ ,  
11  $\beta$ -dicloro-1'-propionil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-20-ona  
10 y 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-1'-propionil-  
 $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-20-ona cuyos compuestos son se-  
parados por división de cromatografía, o por cromatografía  
en gel sílice.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pe-  
15 ro principiando con el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-  
16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -di-  
cloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregнено-3,20-diona se obtienen  
como productos los correspondientes 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,  
21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-20-ona  
20 y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-aci-  
lato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden  
ser iguales o diferentes, el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ -hidroxi-  
16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-20-ona, y 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -  
dicloro-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-  
25 pregneno-20-ona y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
princiando con el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16  $\beta$ -  
metil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-  
17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregнено-3,20-diona se obtienen como pro-  
ductos los correspondientes 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihidro-  
30



xi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-  
 acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato  
 de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser  
 iguales o diferentes, el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\beta$ -  
 5 metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -diclo-  
 ro-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-preg-  
 neno-20-ona, y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
 principiando con el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-16-  
 10 metileno-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -diclo-  
 ro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como  
 productos los correspondiente 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dih-  
 droxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-  
 acil-, el 21-acilato y los derivados 1'-acil-21-mesilato de  
 15 los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser  
 iguales o diferentes, el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ -hidroxi-16-  
 metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona, y el 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -  
 dicloro-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/pirazolo-  
 4-pregneno-20-ona y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
 principiando con el 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-tri-  
 hidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ ,  
 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregneno-3,20-diona se ob-  
 20 tienen como productos los correspondientes 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ -  
 fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-  
 25 4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato y los deri-  
 vados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los  
 dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9  $\alpha$ -  
 cloro-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/-  
 30 pirazolo-4-pregneno-20-ona, y el 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ ,21-difluoro-  
 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-  
 20-ona y los derivados acil de los mismos.



De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
 principiando con el 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidro-  
 xi-16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -di-  
 cloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como  
 5 productos los correspondientes 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,  
 21-trihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el  
 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de  
 los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales  
 o diferentes, el 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\beta$ -  
 10 metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona, y el 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ ,21-  
 difluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\beta$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-preg-  
 neno-20-ona y los derivados acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
 principiando con el 9  $\alpha$ -bromo-11  $\beta$ -cloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-  
 15 pregneno-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihi-  
 droxi-4-pregneno-3,20-diona se obtienen como productos los co-  
 rrespondientes 9  $\alpha$ -bromo-11  $\beta$ -cloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\beta$ ,2-c/-  
 pirazolo-4-pregneno-20-ona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los  
 derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los  
 20 dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9  $\alpha$ -bromo-  
 11  $\beta$ -cloro-17  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y el  
 9  $\alpha$ -bromo-11  $\beta$ -cloro-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-  
 pregneno-20-ona y los derivados 1'-acil de los mismos.

El 9  $\alpha$ ,11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregneno-3,20-  
 25 diona y el 9  $\alpha$ -bromo-11  $\beta$ -cloro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregneno-  
 3,20-diona usados como materiales iniciales en los procedimien-  
 tos anteriores se obtienen por medio de los siguientes procesos:

A una solución agitada, enfriada (0-5°C) de 17  $\alpha$ ,21-di-  
 hidroxi-4,9(11)-pregnadieno-3,20-diona, acetato (1.0 g.) y clo-  
 30 ruro de litium (4.0 gr.) en ácido glacial acético (40 ml.) se  
 añade N-clorosuccinamida (385 mg., 1.1 equivalente) seguido in-

272-56

22



mediatamente por una solución anhídrica de cloruro de hidrógeno (104 mg.) en tetrahidrofurano (1.0 ml.). La agitación se continúa a temperatura ambiente por 3 horas, y la mezcla de reacción es vaciada en agua (400 ml.). La mezcla resultante es filtrada y el residuo es lavado con agua y secado para rendir un producto crudo. La cristalización de la acetona aporta el 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-4-pregнено-3, 20-diona 21-acetato.

Una suspensión de 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-4-pregнено-3, 20-diona 21-acetato (1.0 gr.) en 0.27 N de ácido perclórico metanólico (70 ml.) es agitada a temperatura ambiente por 17 horas. La mezcla de reacción es entonces vaciada en agua (200 ml.) y filtrada. El residuo es lavado con agua y secado, aportando un producto crudo, el cual es cristalizado de la acetona para rendir el 9  $\alpha$ , 11  $\beta$ -dicloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-4-pregнено-3, 20-diona.

A una solución agitada, enfriada (0.5°C) de 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-4, 9(11)-pregnadieno-3, 20-diona 21-acetato (1.0 gr.) y cloruro de litium (4.0 gr.) en ácido glacial acético (40 ml.) se añade N-bromoacetamida (395 mg.) seguido inmediatamente de una solución anhídrica de cloruro de hidrógeno (104 mg.) en tetrahidrofurano (1.0 ml.). La agitación se continúa a temperatura ambiente por tres horas, y la mezcla de reacción es precipitada con agua y filtrada. El residuo es lavado con agua y secado para producir un producto crudo. La cristalización de la acetona aporta el 9  $\alpha$ -bromo-11  $\beta$ -cloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-4-pregнено-3, 20-diona 21-acetato.

Una suspensión de 9  $\alpha$ -bromo-11  $\beta$ -cloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-4-pregнено-3, 20-diona 21-acetato (1.0 gr.) en 0.27 de ácido perclórico N metanólico (70 ml.) es agitada a temperatura ambiente por 17 horas. La mezcla de reacción es entonces precipitada con agua y filtrada. El residuo es lavado con agua y seca-



do, aportando un producto crudo el cual es recrystalizado de la acetona para rendir el 9 $\alpha$ -bromo-11 $\beta$ -cloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregneno-3,20-diona.

EJEMPLO 7

5           A una suspensión de 10 gr. de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en 475 ml. de cloroformo libre de alcohol y 300 ml. de cloruro metileno enfriado a alrededor de 5°C. en un baño de hielo, se añaden con agitación constante 189 ml. de ácido hidroclicórico concentrado, frío y después 189 ml. de formalín (bajo en metanol). La mezcla es removi-  
10           da del baño de hielo y agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Las capas son separadas y la fase acuosa es nuevamente extractada dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, después con una solución de bicarbonato de sodio al 5% y nuevamente con agua. La solución es seca-  
15           da en sulfato de magnesia y evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es nivelado tres veces con metanol. El metanol caliente es entonces añadido y el producto es filtrado y después cristalizado de una mezcla de cloruro metileno y n-hexano para obtener el 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3-ona.

          Una solución de 400 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3-ona en 4 ml. de piridina se añade al complejo formado por la adición de  
25           400 mg. de trióxido de cromo a 4 ml. de piridina. La mezcla es agitada hasta que ha quedado completamente mezclada y después dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción es vaciada en agua, y la mezcla acuosa es extractada con éter y después dos veces con acetato etil. Los  
30           extractos combinados de éter y etil acetato son lavados con ácido sulfúrico acuoso diluido a alrededor de 0°C., y después con agua hasta quedar neutral. La capa orgánica de solvente es enton-



270550

ces secada, los solventes son evaporados de allí al vacío, y el material cristalino remanente es purificado por cristalización de una mezcla de acetato etil y éter para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,11-diona.

5

El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,11-diona, (500 mg.) es suspendido en 8.5 cc. de benceno seco y tratado con 0.15 ml. de formato etil recién destilado. El aire en el sistema es reemplazado con nitrógeno y se añaden 225 mg. de hidruro de sodio (como una dispersión en aceite mineral al 58%). El sistema es nuevamente desalojado y llenado con nitrógeno. La mezcla es agitada bajo nitrógeno por 1/2 hora después de cuyo tiempo 0.2 ml. de formato etil se añaden y la mezcla es agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es vaciada en un excedente de una solución saturada acuosa de fosfato dihidrógeno de sodio y el producto es extractado cuatro veces con benceno. Los extractos orgánicos son lavados tres veces con agua y secados en sulfato de sodio. La remoción de los solventes aporta el producto crudo que es disuelto en éter y purificado con una sal sódica por la extracción en una solución al 10% de carbonato de sodio. Los extractos alcalinos acuosos son nuevamente acidificados con un excedente de una solución saturada acuosa de fosfato dihidrógeno de sodio y extractados en éter. Los extractos orgánicos combinados son secados en sulfato de sodio y evaporados para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-2-hidroximetileno-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,11-diona.

10

15

20

25

30

El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-2-



5 hidroximetileno-6  $\alpha$ -metil-4-pregno-3,11-diona (65 mg.)  
 es disuelto en 0.7 ml. de etanol absoluto y tratado con  
 una solución de 0.12 ml. de hidrato hidrazina disuelto en  
 0.12 ml. de etanol absoluto. La mezcla es entonces evapo-  
 rada a secarse bajo presión reducida. El residuo es di-  
 suelto en cloroformo y éter petróleo es añadido para obte-  
 ner un sólido que es el 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-  
 9 $\alpha$ -fluoro-6 $\alpha$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-pregno-11-ena.

10 A una solución de 100 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(me-  
 tilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-6 $\alpha$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-preg-  
 neno-11-ona en 2 ml. de piridina se añade un miliequiva-  
 lente de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo  
 durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hie-  
 lo y agua es entonces añadida. Después de quedar en repo-  
 15 so alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con  
 acetato etil. El extracto acetato etil es lavado sucesi-  
 vamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el  
 pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio sa-  
 turado acuoso (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8),  
 20 y agua (hasta que la capa acuosa queda neutral). La solu-  
 ción de acetato etil es secada con sulfato de sodio anhí-  
 drico. El solvente es entonces destilado a alrededor de  
 40°C. al vacío para aportar el 1'-acetil-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis-  
 (metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-6 $\alpha$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-preg-  
 25 neno-11-ona.

30 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero em-  
 pleando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico,  
 o cualquiera de los otros agentes acilantes descritos an-  
 teriormente, en lugar del anhídrido acético, se obtiene el  
 correspondiente derivado 1'-acil.



El 1'-acetil-17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ -  
fluoro-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11-ona (25 mg.)  
es calentado en un baño de vapor con 5 cc. de una solución  
acuosa al 60% de ácido fórmico por alrededor de 30 minutos.  
5 El reactivo en exceso es removido bajo presión reducida  
usando un baño de agua a alrededor de 50°C., como fuente  
de calor. El residuo es nivelado con n-hexano. El resi-  
duo es entonces disuelto en acetona y precipitado con n-  
hexano para obtener un sólido amorfo el cual es una mez-  
10 cla de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil-  
 $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11, 20-diona y 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluo-  
ro-21-formiloxi-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pira-  
zolo-4-pregneno-20-ona.

Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es  
15 disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reactivar con  
0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en me-  
tanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitró-  
geno por diez minutos. El alcoxido es neutralizado con  
ácido acético y la mezcla es dejada secar y nivelada con  
20 n-hexano. El residuo es lavado con agua, filtrado y seca-  
do a peso constante para obtener el 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ , 21-  
dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11, 20-dio-  
na.

A una solución de 100 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-  
25 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregneno-11,  
20-diona en 2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de anhídri-  
do acético. La mezcla es dejada en reposo a temperatura  
ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida.  
Después de quedar en reposo alrededor de 30 minutos, el  
30 producto es extractado con etil acetato. El extracto etil



acetato es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico  
frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bi-  
carbonato de sodio saturado acuoso (hasta que el pH de la  
capa acuosa es de 8), y agua (hasta que la capa acuosa ha  
5 quedado neutral). La solución de etil acetato es secada  
con sulfato de sodio anhidrico. El solvente es entonces  
destilado a alrededor de 40°C. al vacío. El 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,  
21-dihidroxi-6 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11,20-  
diona 1',21-diacetato es entonces aislado por la adición  
10 de agua y por filtración.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero uti-  
lizando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico,  
o cualquiera de los otros agentes acilantes descritos an-  
teriormente, en lugar del anhídrido acético, se obtiene el  
15 correspondiente 1'-acetil-9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ -  
metil- $\beta$ ,2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11,20-diona 21-acilato.

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero em-  
pezando con el 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2- $\gamma$ -  
pirazolo-4-pregнено-11,20-diona, usando una cantidad equi-  
20 valente de cualquiera de los agentes acilantes descritos an-  
teriormente, se obtiene el correspondiente 1'-acil-21-acila-  
to del mismo.

A una solución de 85 mg. de 1'-acetil-9 $\alpha$ -fluoro-  
17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11,  
25 20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se aña-  
den 0.015 ml. de cloruro metano sulfonil. La mezcla resul-  
tante 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 que  
30 se forma es recuperado por filtración, lavado con agua y



272850

secado para obtener 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato.

5 A 180 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato 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 una hora aproximadamente y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

10 El 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-11,20-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 1 hora aproximadamente. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua y el material que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del etil acetato para obtener 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona.

15 A una suspensión de 62 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-6  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién destilado se añade suficiente fluoruro de potasio anhídrico para asegurar una solución saturada. La mezcla es calentada a 110°C., por 20 horas. Se añade agua a

30



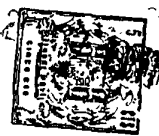
27256

la solución enfriada y el producto es extractado en cloro-  
formo, secado en sulfato de sodio y evaporado para secar-  
se. El producto resultante es una mezcla de 1'-acetil-17 $\alpha$ ,  
21-epoxi-9 $\alpha$ -fluoro-6 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneo-  
11,20-diona y 1-acetil-9 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -  
metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneo-11,20-diona, cuyos com-  
puestos son separados por división de cromatografía o por  
cromatografía en gel sílice.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pe-  
ro principiando con el 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-  
6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-4-pregneo-3,20-diona en lugar del 9 $\alpha$ -  
fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregneo-3,20-  
diona se obtienen como productos los correspondientes 9 $\alpha$ -  
fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-  
4-pregneo-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato y los  
derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los  
dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9 $\alpha$ -  
fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-preg-  
neo-11,20-diona, y el 9 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -  
dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneo-11,20-diona y los deriva-  
dos 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pe-  
ro principiando con el 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-  
6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dimetil-4-pregneo-3,20-diona en lugar del 9 $\alpha$ -  
fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregneo-3,20-  
diona, se obtienen como productos los correspondientes 9 $\alpha$ -  
fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-  
4-pregneo-11,20-diona y el 21-acetato del mismo, el 9 $\alpha$ -  
fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-preg-  
neo-11,20-diona y el 9 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\beta$ -

170856



dimetil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-metileno-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona, se obtienen como productos los correspondientes 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona, y el 9 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil-16-metileno- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregнено-3,20-diona, se obtienen como productos los correspondientes 9 $\alpha$ -cloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9 $\alpha$ -cloro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y el 9 $\alpha$ -cloro-21-fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-6 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-g/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -21-trihidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-4-pregнено-3,20-diona en lugar del 9 $\alpha$ -



272856

fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3, 20-  
 diona, se obtienen como productos los correspondientes 9  $\alpha$ -  
 cloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$ -dimetil- $\overline{3}$ , 2-c/pirazolo-  
 4-pregнено-11, 20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y el  
 5 1'-acil-21-acilato derivados de los mismos en los cuales  
 los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el  
 9  $\alpha$ -cloro-17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$ -dimetil- $\overline{3}$ , 2-c/pirazolo-  
 4-pregнено-11, 20-diona y el 9  $\alpha$ -cloro-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidro-  
 xi-6  $\alpha$ , 16  $\alpha$ -dimetil- $\overline{3}$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona  
 10 y los derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pe-  
 ro principiando con el 9  $\alpha$ -cloro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-  
 6  $\alpha$ , 16  $\beta$ -dimetil-4-pregнено-3, 20-diona en lugar del 9  $\alpha$ -  
 fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3, 20-  
 15 diona, se obtienen como productos los correspondientes 9  $\alpha$ -  
 cloro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\beta$ -dimetil- $\overline{3}$ , 2-c/pirazolo-  
 4-pregнено-11, 20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los  
 derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales  
 los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9  $\alpha$ -  
 20 cloro-17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ , 16  $\beta$ -dimetil- $\overline{3}$ , a-c/pirazolo-4-preg-  
 neno-11, 20-diona y el 9  $\alpha$ -cloro-21-fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-6  $\alpha$ ,  
 16  $\beta$ -dimetil- $\overline{3}$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona y los  
 derivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
 25 principiando con el 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidro-  
 xi-4-pregнено-3, 20-diona en lugar del 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ ,  
 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3, 20-diona se obtienen  
 como productos los correspondientes 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-17  $\alpha$ ,  
 21-dihidroxi- $\overline{3}$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona y el 1'-  
 30 acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-acil-21-acilato.

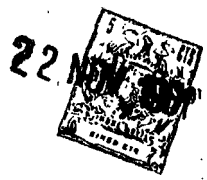
272356



de los mismos en los cuales los dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-  
 3,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona y el 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ , 21-  
 trifluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-3,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-  
 5 diona, y los derivados 1'-acil de los mismo.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
 principiando con el 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-  
 16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ -fluoro-  
 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona se  
 10 obtienen como productos los correspondiente 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-  
 17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16  $\alpha$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,  
 20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato, y los derivados 1'-  
 acil-21-acilato de los mismos en los cuales los dos grupos  
 acil pueden ser iguales o diferentes, el 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-  
 15 17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-  
 diona y el 6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ , 21-trifluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-  
 3,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona, y los derivados 1'-  
 acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
 20 principiando con el 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-tri-  
 hidroxi-16  $\beta$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 9  $\alpha$ -  
 fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-6  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-  
 diona se obtienen como productos los correspondientes 9  $\alpha$ -  
 cloro-6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-16  $\beta$ -metil-3,2-c/pirazolo-  
 25 4-pregneno-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acilato y los  
 derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos en los cuales los  
 dos grupos acil pueden ser iguales o diferentes, el 9  $\alpha$ -clo-  
 ro-6  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\beta$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-preg-  
 neno-11,20-diona y el 9  $\alpha$ -cloro-6  $\alpha$ , 21-difluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-  
 30 16  $\beta$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona, y los de-



rivados 1'-acil de los mismos.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
princiando con el 9 $\alpha$ -cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tri-  
hidroxi-16-metileno-4-pregneno-3,20-diona en lugar del  
5 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-6 $\alpha$ -metil-4-pregneno-  
3,20-diona se obtienen como productos los correspondientes  
9 $\alpha$ -cloro-6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/  
pirazolo-4-pregneno-11,20-diona y el 1'-acil-, el 21-acila-  
to y los derivados 1'-acil-21-acilato de los mismos, el 9 $\alpha$ -  
10 cloro-6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -hidroxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/  
pirazolo-4-pregneno-11,20-diona y el 9 $\alpha$ -cloro-6 $\alpha$ ,21-difluoro-17 $\alpha$ -  
hidroxi-16-metileno- $\beta$ ,2-c/  
pirazolo-4-pregneno-11,20-dio-  
na, y los derivados 1'-acil de los mismos.

EJEMPLO 8

15 Una muestra de 5 gr. de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona es disuelta en  
una mezcla de 235 ml. de cloroformo y 150 ml. de cloruro  
metileno, enfriado en un baño de hielo con agitación y tra-  
20 tada con 85 ml. de formaldehido (37%). Un volumen igual  
(85 ml.) de ácido hidroclicórico concentrado, frío es añadi-  
do de un embudo en un intervalo de 5 minutos con agitación  
y enfriamiento. La mezcla es agitada a temperatura ambien-  
te por cuatro horas. Las capas son separadas y la capa or-  
25 gánica es lavada libre de ácido lavando tres veces con agua  
y después con una solución de bicarbonato de sodio al 5%.  
Las capas orgánicas son lavadas libres de bicarbonato, se-  
cadas en sulfato de magnesia y dejadas secar. El residuo  
gomoso es tratado con suficiente metanol caliente en un baño  
30 de vapor para efectuar la trituration, y el sólido 'crista-

272856

22 NO



5 lino resultante es separado por filtración de la mezcla en caliente. (El filtrado es colocado aparte y puede depositar producto adicional durante la noche). El producto crudo (3.76 gr.; 68.5% de rendimiento) es secado a peso constante y purificado por cromatografía. El producto es parcialmente disuelto en 250 ml. de cloroformo caliente y diluido con un volumen igual de benceno caliente para completar la solución. Después de enfriarse, la mezcla es absorbida en 100 gr. de alúmina básica y eluida con el mismo par solvente. Los eluatos iniciales, que no son cristalinos, son seguidos sin interrupción por el producto deseado. Las fracciones cristalinas son combinadas, utilizando metanol para completar la transferencia a embudo sintetizado. El rendimiento de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ -hidroxi-4-pregнено-3-ona es alrededor de 3.25 gr. (60%), p.f. 253-254°C. cuando se inserta a 195°C. con un ajustador Variac de 110.

15 El 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ -hidroxi-4-pregнено-3-ona (3.25 gr.) es disuelto en 76 ml. de piridina seca y añadido a una solución fría preparada por la adición cuidadosa de 3.25 gr. de trióxido de cromo (en porciones) de 34.7 ml. de piridina fría. La mezcla es dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es vaciada en agua y extractada tres veces con etil acetato, evitando la agitación excesiva especialmente durante la tercera extracción. Los extractos etil acetato combinados son lavados tres veces con ácido sulfúrico 1 N y después con agua hasta quedar neutrales. Los extractos etil acetato combinados son secados en sulfato de magnesia y dejados secar para obtener 2.94 gramos

20

25

30

572856



de producto. El espectro I.R. no muestra OH (Nujol) y un máximo fuerte de 11-keto carbonil. El producto es disuelto en benceno, absorbido en 90 gr. de alúmina básica y eluído con 8:2 de benceno:cloroformo para obtener 2.65 gr. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,11-diona, p.f. 266-274°C. cuando se inserta a 245°C. Una muestra analítica preparada por dos recristalizaciones del etil acetato produce fundiendo a 262-265°C.

Una muestra de 2.60 gr. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis-(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,11-diona es disuelta en 95 ml. de benceno seco utilizando equipo seco y tratada con 2.43 ml. de formato etil recién destilado. Se añaden aproximadamente 1.19 gr. de una dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral (alrededor de 51%), seguido de 1.19 gramos aproximadamente de metóxido de sodio seco recién preparado (secado a alrededor de 175°C. y el aceite bombeado por 4 horas). El aire en el sistema es nuevamente reemplazado con nitrógeno y la mezcla, que se vuelve amarilla inmediatamente, es agitada a temperatura ambiente por una o una hora y media. En este punto el color de la mezcla de reacción es anaranjado oscuro. La mezcla es enfriada en un baño de hielo y una solución saturada fría de fosfato dihidrógeno de sodio es añadida gradualmente para descomponer el exceso de hidruro y neutralizar el alcóxido. Se añade éter y las capas son separadas. Las capas acuosas son nuevamente extractadas con éter y las capas orgánicas combinadas son lavadas libres de ácido con agua y después extractadas tres a cuatro veces con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio. Estos ex-



270856

5 tratos son apartados. El producto es ahora extractado de  
cuatro a cinco veces con una solución acuosa fría al 2%  
de hidróxido de sodio. (Para evitar la emulsificación, el  
álcali acuoso es suavemente vaciado en el embudo separador  
y las capas son separadas sin agitar el embudo. Los últi-  
mos dos extractos pueden ser agitados con cuidado). El li-  
cor oscuro es nuevamente extractado dos veces con éter, y  
finalmente acidificados en frío con una solución acuosa de  
10 fosfato dihidrógeno de sodio. La fracción éter-benceno neu-  
tral deberá ser apartada y puesta en proceso como se descri-  
be adelante. El producto es extractado en éter, y los ex-  
tractos de éter son lavados libres de ácido con una solución  
saturada de cloruro de sodio. Después de secarla en sulfa-  
to de magnesia, la solución de éter es dejada secar y el  
15 producto amorfo es cristalizado del metanol para obtener  
1.07 gr. (39%) del producto, p.f. 230-232°C. cuando se in-  
serta en el baño de aceite a 195°C. con un ajustador Variac  
de 95. Este material es enteramente satisfactorio para uso  
en la siguiente etapa. La absorción ultravioleta en meta-  
20 nol conteniendo 2% de 2.5 N NaOH muestra  $\lambda_{max}$  239.5 (E<sub>1%</sub>  
342) y  $\lambda_{max}$  360 m $\mu$  (213). El licor madre aporta un produc-  
to de baja pureza. Una muestra analítica de 17 $\alpha$ ,20,20,21-  
bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-2-hidroximetileno-16 $\alpha$ -metil-  
4-pregneno-3,11-diona, obtenida por recristalización del éter  
y de metanol, aporta un p.f. (221-224°C.) pero absorción ul-  
travioleta mejorada ( $\lambda_{max}^{MeOH}$  -OH- 239 m $\mu$  (429), 359.5 m $\mu$   
25 (263).

30 Un alícuota de 1.00 gr. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(meti-  
lenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-2-hidroximetileno-16 $\alpha$ -metil-4-preg-  
neno-3,11-diona (p.f. 230-232°C) es suspendido en 44 ml. de

272856



5 etanol absoluto y tratado con 0.38 ml. de hidrato hidra-  
zina (99-100%). El aire en el sistema es reemplazado  
con nitrógeno y la mezcla es rápidamente llevada a la tem-  
peratura reflujo. Después de reflujar por una hora, la  
mezcla es dejada secar; el aceite remanente es tratado  
con agua y el sólido amorfo resultante es removido por  
filtración, lavado completamente con agua y secado. El  
rendimiento es de alrededor de 900 mg. El producto cru-  
do es disuelto en etanol absoluto y concentrado al vacío  
10 hasta que el sólido se separa. El sólido es re-disuelto  
por calentamiento, y después dejado cristalizar lentamente  
para aportar 700 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-  
9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11-ona,  
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{OH}}$  260 m $\mu$  (E % 215). El compuesto funde sobre 300°C.  
15 Un alícuota de 455 gr. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(meti-  
lenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-  
11-ona, es suspendido en 75 ml. de una solución de boro-  
hidruro de sodio en isopropanol la cual es preparada sus-  
pendiendo un excedente del borohidruro de sodio en isopro-  
panol, agitándola vigorosamente alrededor de 15 minutos,  
20 y filtrándola para separar el excedente del borohidruro de  
sodio. A la suspensión se añade un alícuota de 0.816 ml.  
de una solución de 0.55 ml. de trietilamina en 1.45 ml. de  
isopropanol. La mezcla es agitada, y suficiente cloruro  
25 metileno (alrededor de 30 ml.) es añadido, sin enfriamien-  
to, para hacer el sistema homogéneo. Una gota de agua  
(ca 1/20 ml.) es añadida y la mezcla es agitada en una  
atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la  
noche. Las materias insolubles se separan generalmente  
30 durante el curso de la reacción. La mezcla es entonces

272856

22 NOV



enfriada, y el exceso de borohidruro de sodio es descom-  
 puesto por la adición de ácido hidroclicórico frío 2.5 N.  
 La mezcla (pH ca 5) es dejada secar al vacío y el residuo  
 es lavado con agua y secado para obtener alrededor de  
 5 425 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-  
 11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2-c$ pirazolo-4-pregнено que no  
 muestra absorción carbonil saturado en el infra-rojo (Nu-  
 jol). El hidroclicoruro se caracteriza adicionalmente por  
 la liga hidrógeno (3.5-4.5  $\mu$ ) y por el máximo preciso de  
 10 6.1  $\mu$  y 6.27  $\mu$ . El hidroclicoruro es insoluble en agua y  
 en cloruro metileno. (En presencia de ambos solventes  
 la sal se hidroliza y aporta el amino libre el cual es  
 el cloruro metileno insoluble). La absorción ultravioleta  
 del hidroclicoruro muestra  $\lambda_{max}^{CH_2OH}$  265 m $\mu$  (E% 208). El  
 15 producto se carboniza a alrededor de 273°C. Análisis pa-  
 ra clorina: Calculado 7.14%; Encontrado: 7.14%.

A una solución de 100 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis-  
 (metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2-c$ -  
 20 pirazolo-4-pregнено en 2 ml. de piridina se añaden 0.5  
 ml. de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo  
 durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de  
 hielo y agua es entonces añadida. Después de quedar en  
 reposo alrededor de 30 minutos, el producto es extracta-  
 do con etil acetato. El extracto etil acetato es lavado  
 25 sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta  
 que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de  
 sodio saturado acuoso (hasta que el pH de la capa acuosa  
 es de 8), y agua (hasta que la capa acuosa queda neutral).  
 El etil acetato es entonces destilado a alrededor de 40°C.  
 30 al vacío para aportar el 1'-acetil-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(me-



tilenodioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ -pirazolo-4-pregneno el cual es aislado por la adición de agua y por filtración.

5

De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de anhídrido propiónico, u otro agente acilante en lugar del anhídrido acético, se obtiene el correspondiente derivado 1'-acil.

10

El 1'-acetil-17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ -pirazolo-4-pregneno (25 mg.) es calentado en un baño de vapor con 5 cc. de una solución acuosa al 60% de ácido fórmico alrededor de 30 minutos. El reactivo en exceso es removido bajo presión reducida utilizando un baño de agua a alrededor de 50°C. como la fuente de calor. El residuo es nivelado con n-hexano. El residuo es entonces disuelto en acetona y precipitado con n-hexano para obtener un sólido amorfo que es una mezcla de 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ -pirazolo-4-pregneno-20-ona y 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-21-formiloxi-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ -pirazolo-4-pregneno-20-ona, cuyos compuestos son separados por cromatografía.

15

20

25

30

Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con 0.9 ml. de solución 1.33 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por diez minutos. El alcoxido es neutralizado con ácido acético y la mezcla es entonces dejada secar y nivelada con n-hexano. El residuo es lavado con agua, filtrado y secado a peso constante para obtener el 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2- $\epsilon$ -pirazolo-



1.72856

4-pregнено-20-ona.

5 A una solución de 100 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-preg-  
10 neno-20-ona en 2 ml. de piridina se añaden 0.5 ml. de an-  
hidrido acético. La mezcla es dejada en reposo durante la  
noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua  
es entonces añadida. Después de quedar en reposo alrede-  
15 dor de 30 minutos, el producto es extractado con etil ace-  
tato. El etil acetato en extracto es lavado sucesivamen-  
te con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de  
la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio saturado  
acuoso (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua,  
(hasta que la capa acuosa queda neutral). La solución  
etil acetato es secada con sulfato de sodio anhídrico. El  
15 solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al  
vacío. El 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-  
 $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 1', 21-diacetato es en-  
tonces aislado por la adición de agua y por filtración.

20 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero uti-  
lizando una cantidad equivalente de otro agente acilante  
en lugar del anhidrido acético, se obtiene el correspon-  
diente 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -  
metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acilato.

25 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero  
princiando con el 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-  
16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-20-ona, y utilizan-  
do una cantidad equivalente de otro agente acilante, se  
obtiene el correspondiente 1'-acil-21-acilato del mismo.

30 A una solución de 85 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-  
11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-preg-

22

272-56



5 neno-20-ona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 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 que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-mesilato.

10 A 180 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-mesilato 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 una hora aproximadamente, y la solución de reacción es enfriada a  
15 temperatura ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona.  
20

25 El 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 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 que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del etil acetato para obtener el 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\alpha$ -metil-  
30



3,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona.

A una solución de 62 mg. de 1'-acetil-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-mesilato en 1 ml. de dimetil-formamida  
5 anhídrico recién destilado se añade suficiente fluoruro de potasio anhídrico para asegurar una solución saturada. La mezcla es calentada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a la solución enfriada y el producto es extractado en cloroformo, secado en sulfato de sodio y evaporado a secarse.  
10 El producto resultante es una mezcla de 1'-acetil-17  $\alpha$ ,21-epoxi-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona y 1'-acetil-9  $\alpha$ ,21-difluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\alpha$ -metil-3,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona, cuyos compuestos son separados por cromatografía dividida, o por cromatografía en gel sílice.  
15

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 6  $\alpha$ -metil-, 6  $\beta$ -metil-, 6  $\alpha$ ,16  $\alpha$ -dimetil, 6  $\alpha$ ,16  $\beta$ -dimetil, o el 16-metileno-9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregneno-3,20-diona, o el 6  $\alpha$ -metil, 6  $\beta$ -metil-6  $\alpha$ ,16  $\alpha$ -dimetil, 6  $\alpha$ ,16  $\beta$ -dimetil, 6  $\alpha$ -metil-16-metileno, 16  $\alpha$ -metil-, o 16  $\beta$ -metil-9  $\alpha$ -cloro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregneno-3,20-diona, en lugar  
20 del 9  $\alpha$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, se obtienen los correspondientes productos como se han descrito anteriormente.  
25

EJEMPLO 9

A una suspensión de 25.0 gr. de 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona en 1.5 l. de  
30 cloroformo libre de alcohol enfriado a alrededor de 5°C.



en un baño de hielo se añaden con agitación constante 750 ml. de ácido hidroclicórico concentrado, frío y después 750 ml. de formalín (bajo en metanol). La mezcla es removida del baño de hielo y agitada a temperatura ambiente por 7 horas. Las capas son separadas y la fase acuosa es nuevamente extractada dos veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas son lavadas dos veces con una solución al 5% de bicarbonato de sodio, y dos veces con una solución saturada de sal. La solución es secada en sulfato de magnesio y evaporada a secarse bajo presión reducida. El residuo es triturado con metanol para aportar un sólido cristalino. Este material no contiene cantidades apreciables de material inicial por cromatografía de tiras de papel pero muestra dos puntos absorbentes U.V. cercanos al frente solvente (metanol:formamida 2:1 vs. benceno-n-hexano 1:1). Un alícuota de 2.425 gr. es recristalizado tres veces de una mezcla de benceno y n-hexano para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis-(metilenodioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona que es utilizado en la etapa subsecuente de la síntesis sin purificación posterior.

Alrededor de 6 gramos de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona es suspendida en alrededor de 35 ml. de benceno seco, y a esta suspensión se añaden 6 ml. de formato etil y alrededor de 1 gramo de metóxido de sodio recién preparado. La mezcla es dejada en reposo a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 1-1/2 horas y después enfriada en un baño de hielo. La mezcla es entonces acidificada con un excedente de una solución saturada acuosa de fosfato dihi-



drógeno de potasio. Se añade éter y el producto es extractado varias veces con una solución acuosa al 2% de hidróxido de sodio. Los extractos son nuevamente extractados con éter el cual es acidificado con 2.5 N HCl frío, y después extractados con cloruro metileno. Los extractos de cloruro metileno son lavados con cloruro de sodio en solución acuosa saturada, secada en sulfato de magnesio y después dejada secar. La espuma resultante aporta una prueba fuerte de cloruro férrico, y es cristalizada con éter:petróleo éter para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11  $\beta$  -formiloxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3-ona. Este compuesto muestra características infrarrojas de absorción de anillo A hidroximetileno cuya estructura se confirma por la absorción ultravioleta en metanol alcalino,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{OH}}$  242 m $\mu$  y 357 m $\mu$ . En adición, el compuesto muestra un máximo fuerte en el infrarrojo a 5.84-5.85 m $\mu$ . y asimismo en la región 8.5 m $\mu$ . Estos máximos son característicos del formato-11  $\beta$ .

A 1.422 gr. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11  $\beta$  -formiloxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3-ona, suspendido en 18 ml. de etanol absoluto, se añaden 0.45 ml. de fenilhidrazina, y la mezcla es refluja por 40 minutos bajo nitrógeno. Al enfriarse, el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11  $\beta$  -formiloxi-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil-3,2-c/ pirazolo-4-pregneno se separa.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-6  $\alpha$ ;16  $\alpha$ -dimetil-4-pregneno-3,20-diona en lugar del 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3,20-diona, se obtiene el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11  $\beta$  -formiloxi-6  $\alpha$ ,16  $\alpha$ -



272006  
22  
dimetil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno.

5 El 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-11 $\beta$ -formi-  
loxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno (720  
mg.) es calentado en un baño de vapor con 24 ml. de una  
5 solución acuosa de ácido fórmico al 60% por 30 minutos  
aproximadamente. El reactivo en exceso es removido al  
vacío empleando un baño de agua a alrededor de 50°C. como  
fuente de calor. El residuo es nivelado cuatro veces  
con n-hexano y después secado a 60°C. a alto vacío para  
10 obtener un sólido que es una mezcla del 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tri-  
hidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-  
20-ona y 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil-  
 $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-formato.

15 Un alpcuota de 500 mg. de este producto crudo  
es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reac-  
cionar con 0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido  
de sodio; en metanol a temperatura ambiente bajo una at-  
mósfera de nitrógeno por diez minutos. El alcóxido es neu-  
tralizado con ácido acético y la mezcla es entonces dejada  
20 secar y nivelada con n-hexano. El residuo es lavado con  
agua, filtrado y secado a peso constante para obtener el  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pi-  
razolo-4-pregneno-20-ona.

25 EJEMPLO 10

A una solución de 0.5 milimols de 17 $\alpha$ ,20,20,21-  
bis(metilenodioxo)-11 $\beta$ -hidroxi-2-hidroxi-metileno-16 $\alpha$ -  
metil-4-pregneno-3-ona en alrededor de 3 ml. de etanol  
absoluto se añaden 0.6 milimols de acetato de sodio y  
30 después 0.6 milimols de sulfato metilhidrazina. La mez-

272650

22



5 cla es refluja da bajo nitrógeno por 40 minutos y después filtrada caliente. El filtrado es dejado secar, se añade agua, y el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-1',16  $\alpha$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol,  $\lambda_{max}$  272 m $\mu$ ,  $\epsilon_{215}$ , es removido por filtración.

10 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando otras hidrazinas alquil substituídas tales como etil-,  $\beta$ -hidroxietil-, propil-, butilhidrazinas y similares, en lugar de metilhidrazina, se obtiene el correspondiente 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-1'-alquil-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol.

Alternativamente, el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-1',16  $\alpha$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol puede ser preparado por el siguiente procedimiento:

15 El 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11  $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregneno-3-ona es disuelto en 9.2 ml. de etanol absoluto y tratado con una solución de 0.16 ml. de hidrato hidrazina disuelto en 0.16 ml. de etanol absoluto. La mezcla es refluja da en una atmósfera de nitrógeno alrededor de 45 minutos y después evapora da a secarse bajo presión reducida. El residuo es lavado tres veces con agua fría y el sólido amorfo resul tante es secado a 80°C. por una hora a alto vacío para ob tener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol.

25 Una solución de alrededor de 0.47 milimols de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol en 10 ml. de benceno es tratada con alrededor de 30-38 mg. de hidru ro de sodio aproximadamente al 51% en suspensión de aceite). Después de la adición

30



272856

5 de 2-3 ml. de formamida dimetil (secada en hidruro de calcio) y 5 ml. de yoduro metil, la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante la noche. El producto es filtrado, lavado con cloruro metileno, y el filtra- do y lavados son dejados secar. El residuo es tratado con agua y el producto es filtrado para obtener el 17 $\alpha$ , 20,20,21-bis(metilenodioxo)-1',16 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazo- zolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol.

10 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando otros agentes alquilizantes o aralquilizantes, por ejemplo, yoduro etil, yoduro propil, haluro bencil y similares, en lugar del yoduro metil se obtiene el co- rrespondiente 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-1'-alquil- 16 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol.

15 El 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-1',16 $\alpha$ -di- metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol (15 mg.) es ca- lentado en un baño de vapor con 1 ml. de ácido fórmico al 60% alrededor de 20 minutos y después filtrado calien- te. El filtrado es dejado secarse, se añade agua, y una 20 mezcla de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1',16 $\alpha$ -dimetil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y su formato-21 es recuperado por filtración.

25 Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con 0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente bajo atmósfera de ni- trógeno en un período de 10 minutos. El alcóxido es neu- tralizado con ácido acético y la mezcla es entonces deja- da secar y nivelada con n-hexano. El residuo es lavado 30 con agua, filtrado y secado a peso constante para obtener

22 NOV 1958

alrededor de 375 mg. de 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-1',16  $\alpha$ -dimetil- $\overline{3}$ ,2- $\overline{c}$ pirazolo-4-pregнено-20-ona.

5 A una solución de 100 mg. de 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil- $\overline{3}$ ,2- $\overline{c}$ pirazolo-4-pregнено-20-ona en 2 ml. de piridina se añade un miliequivalente de anhídrido acético. La mezcla es dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Una mezcla de hielo y agua es entonces añadida. Después de quedar en reposo alrededor de 30 minutos, el producto es extractado con etil acetato. El etil acetato en extracto es lavado sucesivamente con agua, ácido sulfúrico frío 1 N (hasta que el pH de la capa acuosa es de 1-3), bicarbonato de sodio saturado acuoso (hasta que el pH de la capa acuosa es de 8), y agua (hasta que la capa acuosa ha quedado neutral). La solución de etil acetato es secada en sulfato de sodio anhidrico. El solvente es entonces destilado a alrededor de 40°C. al vacío. El 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-1',16  $\alpha$ -dimetil- $\overline{3}$ ,2- $\overline{c}$ pirazolo-4-pregнено-20-ona-21-acetato es entonces aislado por la adición de agua y filtración.

20 De acuerdo con el procedimiento anterior, pero empleando una cantidad equivalente de cualquiera de los otros agentes acilantes descritos anteriormente, en lugar del anhídrido acético, se obtiene el 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-1',16  $\alpha$ -dimetil- $\overline{3}$ ,2- $\overline{c}$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acilato.

25 A una solución de 85 mg. de 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-1',16  $\alpha$ -dimetil- $\overline{3}$ ,2- $\overline{c}$ pirazolo-4-pregнено-20-ona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 ml. de cloruro metano sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura aproximada de 0°C., por

30



272007

un período de 1 hora aproximadamente. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua, y secado para obtener el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-1', 16  $\alpha$ -dimetil- $\Delta^3, 2-c$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-mesilato.

5

A 180 mg. de 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-1', 16  $\alpha$ -dimetil- $\Delta^3, 2-c$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-mesilato 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 una hora, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-1', 16  $\alpha$ -dimetil- $\Delta^3, 2-c$ pirazolo-4-pregнено-20-ona.

10

15

El 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-1', 16  $\alpha$ -dimetil- $\Delta^3, 2-c$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 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 que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del etil acetato para obtener el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-1', 16  $\alpha$ -dimetil- $\Delta^3, 2-c$ pirazolo-4-pregнено-20-ona.

20

25

A una solución de 62 mg. de 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-1', 16  $\alpha$ -dimetil- $\Delta^3, 2-c$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién destilado se añade suficiente fluoruro de potasio anhídrico

30

72856 22 NOV 1964



5 para asegurar una solución saturada. La mezcla es calen-  
tada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a la solución  
enfriada y el producto es extractado en cloroformo, seca-  
do en sulfato de sodio y evaporado a secarse. El producto  
resultante es una mezcla de 17  $\alpha$ , 21-epoxi-11  $\beta$  -hidroxi-  
1', 16  $\alpha$  -dimetil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y 21-  
fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$  -dihidroxi-16  $\alpha$  -dimetil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-  
4-pregнено-20-ona, cuyos compuestos son separados por di-  
10 visión de cromatografía, o por cromatografía en gel síli-  
ce.

De acuerdo con todos los procedimientos anterio-  
res, pero principiando con el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metileno-  
dioxo)-2-hidroximetileno-4-pregнено-derivados que son ob-  
tenidos de cada uno de los materiales de iniciación que  
15 se listan en la hoja 4, se obtienen los correspondientes  
derivados 1'-metil.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pe-  
ro principiando con cualquiera otro 1'-alquil-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ ,  
21-trihidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona en lugar  
20 del 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-1', 16  $\alpha$  -dimetil- $\beta$ , 2-c/pira-  
zolo-4-pregнено-3, 20-diona, se obtienen como productos los  
correspondientes 1'-alquil-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi- $\beta$ , 2-c/  
pirazolo-4-pregнено-20-ona y los derivados 21-acil del mis-  
mo, el 1'-alquil-11  $\beta$ , 17  $\alpha$  -dihidroxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-  
25 pregneno-20-ona y el 1'-alquil-21-fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$  -dih-  
droxi- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona.

EJEMPLO 11

A 200 mg. de 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)-  
30 11  $\beta$ , hidroxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$  -metil-4-pregнено-3-



ona en 7 cc. de etanol absoluto se añaden 82 mg. de acetato de sodio y después 102 gramos de oxalato ciclohexilhidrazina. La mezcla es reflujaada bajo nitrógeno por una hora. Los materiales insolubles son removidos por filtración. El filtrado es dejado secar. El residuo es disuelto en 3 cc. de éter y la solución de éter es lavada sucesivamente con hidróxido de sodio acuoso al 2% y después con agua hasta quedar neutralizada. La solución de éter es entonces secada en sulfato de magnesia, filtrada y dejada secar para obtener 197.7 mg. de un sólido amarillo que es el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)-1'-ciclohexil-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11  $\beta$ -ol,  $\lambda_{max}$  273 m $\mu$ , E% 165.

Un alícuota de 150 mg. del material anterior es calentado bajo nitrógeno con 5 cc. de una solución acuosa al 60% de ácido fórmico alrededor de 40 minutos. La mezcla es dejada secar y se añade entonces agua. El producto es extractado con cloroformo, y la solución de cloroformo es lavada con solución de cloruro de sodio saturada acuosa, 5% de solución de bicarbonato de sodio acuoso y después con agua. La solución de cloroformo es secada en sulfato de magnesia y después dejada secar para obtener un residuo de 76 mg. Este es tomado en éter conteniendo un poco de metanol, agitado con 75 mg. de Darco G-60 (un carbón de piedra decolorante), filtrado y dejado secarse para obtener el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-ciclohexil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona  $\lambda_{max}$  276 m $\mu$ , E% 199.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)-



2-hidroximetileno-4-pregнено derivados que se obtienen de cada uno de los materiales de iniciación que se listan en la página 4, se obtiene el correspondiente derivado 1'-ciclohexil.

5

EJEMPLO 12

10

Una mezcla de 90 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-11  $\beta$  -hidroxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona y 0.028 ml. de fenilhidrazina es refluada bajo nitrógeno en 1.2 ml. de etanol absoluto por 50 minutos. La mezcla de reacción es dejada secar. Se añade agua y el producto es filtrado para obtener un sólido amorfo, el cual es lavado sucesivamente con agua, ácido diluido, agua y éter petróleo. El producto es cristalizado del metanol para obtener el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-11  $\beta$  -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11  $\beta$ -ol,  $\lambda_{max}$  260 m $\mu$ , E% 308.

15

20

Un alícuota de 30 mg. de este producto crudo es calentado en un baño de vapor con 2 ml. de ácido fórmico al 60% por 35 minutos. Los solventes son removidos al vacío, se añade agua y el producto es filtrado para obtener una mezcla de 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona, y su 21-formato. La presencia de formato se indica por medio de la absorción infrarroja de 5.81 y 8.5  $\mu$ .

25

30

Un alícuota de 500 mg. de este producto crudo es disuelto en 2.4 ml. de metanol puro y dejado reaccionar con 0.9 ml. de una solución 1.33 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 10 minutos. El alcóxido es neutralizado



con ácido acético y la mezcla es dejada secar y nivelada con n-hexano. El residuo es lavado con agua, filtrado y secado a peso constante para obtener el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c $\Delta^7$ pirazolo-4-pregнено-20-ona;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  2.8-3.0  $\mu$ , 5.84  $\mu$ , 6.13  $\mu$ , 6.21  $\mu$  y 6.61  $\mu$ .

5

El 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c $\Delta^7$ pirazolo-4-pregнено-20-ona es tratado con una mezcla de 1.5 ml. de piridina y 1.5 ml. de anhídrido acético y la mezcla es dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes son removidos al vacío, se añade agua y el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c $\Delta^7$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato es removido por filtración. Después de secarse, el compuesto es disuelto en cloruro metileno, se añaden unas gotas de 2.5 N HCl y la mezcla es dejada secar. La sal hidrocioruro 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c $\Delta^7$ pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato resultante es soluble en cloruro metileno y puede ser cristalizada de la acetona.

10

15

20

A una solución de 85 mg. de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c $\Delta^7$ pirazolo-4-pregнено-20-ona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., se añaden 0.015 ml. de cloruro metano sulfonil. La mezcla resultante es dejada en reposo a una temperatura aproximada de 0°C. por un período de una hora, aproximadamente. Se añade entonces agua a la mezcla de reacción y el precipitado que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\Delta^3,2$ -c $\Delta^7$ pirazolo-1'-fenil-4-pregнено-20-ona 21-mesilato.

25

30

A 180 mg. de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1'-fenil-



2,3,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-mesilato 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 que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-1'-fenil-2,3,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona.

5

El 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-1'-fenil-2,3,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 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 una hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua y el material que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del etil acetato para obtener el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1'-fenil-2,3,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona.

15

A una solución de 62 mg. de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1'-fenil-2,3,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién destilado se añade suficiente fluoruro de potasio anhídrico para asegurar una solución saturada. La mezcla es calentada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a la solución enfriada y el producto es extractado en cloroformo, secado en sulfato de sodio y evaporado a secarse. El producto resultante es una mezcla de 17 $\alpha$ ,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-1'-fenil-2,3,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona y 21-fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1'-fenil-2,3,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona, cuyos

20

25

30



compuestos son separados por división de cromatografía, o por cromatografía en gel sílice.

5 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero empleando otras arilhidrazinas, por ejemplo, p-nitrofenilhidrazina, 1-hidrazinonaftalina, 2-, 3- o 4-hidrazinopiridina, 4-hidrazinopiridina óxido, o 2-hidrazinopirimidina, en lugar de fenilhidrazina se obtiene el correspondiente 1'-aril- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona.

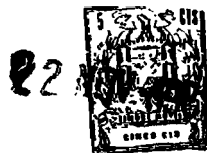
10 De acuerdo con todos los procedimientos anteriores, pero principiando con los derivados 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis-(metilenodioxi)-2-hidroximetileno-4-pregнено que se obtienen de cada uno de los materiales de iniciación que se listan en la página 4, se obtiene el correspondiente derivado 1'-fenil.

15

EJEMPLO 13

A una mezcla de 223 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona en 5 ml. de etanol absoluto se añaden 49 mg. de acetato de sodio y después 95 mg. de hidroclo-  
20 ruro-p-tolilhidrazina. La mezcla es refluada bajo nitrógeno por 45 minutos. Al enfriarse, un sólido se precipita el cual es filtrado. El filtrado es dejado secarse y se añade agua. El producto es filtrado, lavado con  
25 agua, ácido diluido, y nuevamente con agua hasta quedar neutral para obtener 235 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil-1'-(p-tolil)- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol,  $\lambda$  max 262.5 m $\mu$ , E% 276.

30 El producto es purificado disolviendo 235 mg. del material crudo en 30 cc. de metano y agitándolo a tempera-



tura ambiente con 235 mg. de Nuchar C-1000-N (un carbón de piedra decolorante). El producto es filtrado y el filtrado es concentrado y después cristalizado para obtener el 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil-1'-(p-tolil)- $\zeta$ 3, 2- $\zeta$ pirazolo-4-pregneno-11  $\beta$ -ol, p.f. 161-163.5°C., U.V.  $\lambda_{max}$  263 m $\mu$ . E% 329; I.R. 3  $\mu$  región, 6.15  $\mu$ , 6.55  $\mu$ , 9.06  $\mu$ .

Un alícuota de 13 mg. del producto anterior es calentado en un baño de vapor con 1 ml. de una solución acuosa de ácido fórmico al 60% alrededor de 35 minutos. La mezcla es dejada secar, se añade agua y el producto es filtrado para obtener 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-(p-tolil)- $\zeta$ 3, 2- $\zeta$ pirazolo-4-pregneno-20-ona, I.R. 2.74  $\mu$ , 2.8 a 3.0  $\mu$ , 5.82  $\mu$ , 6.1 a 6.55  $\mu$ ; U.V.  $\lambda_{max}$  265 m $\mu$ , E% 355.

El 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-(p-tolil)- $\zeta$ 3, 2- $\zeta$ pirazolo-4-pregneno-20-ona es tratado con una mezcla de 1.5 ml. de piridina y 1.5 ml. de anhídrido acético y la mezcla es dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes son removidos al vacío, se añade agua y el 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-(p-tolil)- $\zeta$ 3, 2- $\zeta$ pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-acetato es removido por filtración. Después de secarse, el compuesto es disuelto en cloruro metileno, se añaden unas gotas de 2.5 N HCl y la mezcla es dejada secar. El hidrocioruro 11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-(p-tolil)- $\zeta$ 3, 2- $\zeta$ pirazolo-4-pregneno-20- 21-acetato resultante es soluble en cloruro metileno y puede ser cristalizado de la acetona.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pe-



5 ro principiando con el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-  
2-hidroximetileno-4-pregнено- derivados que se obtienen  
de cada uno de los materiales de iniciación que se listan  
en la página 4, se obtienen los correspondientes deriva-  
dos 1'-(o-, m-, o p-toxil).

EJEMPLO 14

10 A 223 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-  
11  $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-  
ona en 3 ml. de etanol absoluto se añaden 49.2 mg. de  
acetato de sodio, y después 105 mg. de p-metoxifenilhi-  
drazina hidrocioruro. La mezcla de reacción es refluja-  
da por 5 minutos, en cuyo tiempo se vuelve obscura. El pro-  
ducto es filtrado y dejado secar. El residuo es disuelto  
15 en éter, filtrado y después agitado con un peso igual de  
Darco G-60 (un carbón de piedra decolorante). El filtra-  
do es reducido a un volumen de 1 cc. El éter de petróleo  
es entonces añadido y el producto es filtrado, aportando  
el 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-16  $\alpha$ -metil-1'-(p-me-  
20 toxifenil)-[3,2-e]pirazolo-4-pregнено-11  $\beta$ -ol, U.V. 268 y  
E<sub>p</sub> 268.

25 Un alícuota de 70 mg. de este material es calen-  
tado en un baño de vapor con 7 ml. de una solución acuosa  
al 60% de ácido fórmico por alrededor de 40 minutos bajo  
nitrógeno. La mezcla es dejada secar, se añade agua y el  
producto es filtrado. El espectro infrarrojo muestra un  
máximo de potencia de 5.84  $\mu$  (C=O) y un máximo a 8.15  $\mu$ ;  
U.V.  $\lambda_{max}$ . 266 m $\mu$ , E<sub>p</sub> 296.

30 El material anterior (50 mg.) es purificado disol-  
viéndolo en acetona y añadiendo 50 mg. de Nuohar C-1000-N

272350

22



(un carbón de piedra decolorante), y después filtrándolo. Se añade éter petróleo y el producto es cristalizado. Después de varios tratamientos, un sólido amarillo es obtenido el cual es el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-(p-metoxifenil)- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona,  $\lambda_{max}$  270 m $\mu$ , E% 338.

5

En un procedimiento alternado, se añaden 49.2 mg. de acetato de sodio y después 105 mg. de hidrocioruro p-metoxifenil hidrazina a 233 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxo)-11 $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileno-16 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3-ona y la mezcla es dejada en reposo a temperatura ambiente por 5 horas. El producto es dejado secar. El residuo es disuelto en éter y extractado sucesivamente con hidróxido de sodio 2.5 N, ácido hidrociorico 2.5 N, agua y después cloruro de sodio saturado. La solución de éter es secada en sulfato de magnesia, filtrada y dejada secar para obtener un residuo que tiene un máximo en el ultravioleta a 270 m $\mu$ , E% 258.

10

15

20

25

El producto crudo es disuelto en 20 cc. de metanol con calentamiento y 50 gr. de Nuchar C-1000-N es añadido al mismo. La mezcla es entonces filtrada y el filtrado concentrado a bajo volumen; Se añade agua entonces para separar 75 mg. del 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-(p-metoxifenil)- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona que es posteriormente purificado por cromatografía en gel sílice. El espectro ultravioleta muestra  $\lambda_{max}$  273, E% 287.

30

El 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-(p-metoxifenil)- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregneno-20-ona es tratado con una mezcla de 1.5 ml. de piridina y 1.5 ml. de anhídrido acético y la mezcla es dejada en reposo a temperatura am-

27285

22



biente durante la noche. Los solventes son removidos al vacío, se añade agua y el 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-(p-metoxifenil)- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato es removido por filtración. Después de secarse, el compuesto es disuelto en cloruro metileno, se añaden algunas gotas de 2.5 N HCl y la mezcla es dejada secarse. El hidrocloreto 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-(p-metoxifenil)- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato resultante es soluble en cloruro metileno y puede ser cristalizado de la acetona.

De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero principiando con los derivados 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilendioxi)-2-hidroximetileno-4-pregнено que se obtienen de cada uno de los materiales de iniciación listados en la página 4, y empleando o-, m-, o p-metoxifenil hidrazina, se obtienen los correspondientes derivados 1'-(o-, m-, o p-metoxifenil).

EJEMPLO 15

A una mezcla de 223 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilendioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileno-16 $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-ona en 5 ml. de etanol se añaden 49 mg. de acetato de sodio y después 107 mg. de hidrocloreto p-clorofenil hidrazina. La mezcla es reflujaada bajo nitrógeno por un período de 50 minutos. La mezcla es entonces dejada secar, se añade agua, y el producto es filtrado para obtener un sólido amorfo que es lavado con agua, y secado para obtener 1'-(p-clorofenil)-17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 $\alpha$ -metil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11 $\beta$ -ol. Después de la cristalización del metanol, el compuesto mues-

272-56



tra absorción infrarroja en 6.2  $\mu$ , 6.3  $\mu$  y 6.7  $\mu$ , y  $\lambda_{\text{max}}$  262.5  $\mu\mu$ , ultravioleta, E% 361; 231  $\mu\mu$ , E% 199.

5 Un alícuota de 30 mg. de este producto crudo es calentado en un baño de vapor con 3 ml. de ácido fórmico al 60% por 47 minutos, completa la solución resultante después de 7 minutos. Los solventes son removidos al vacío. Se añade agua y el producto es filtrado para obtener 1'-(p-clorofenil)-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxil-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona,  $\lambda_{\text{max}}$  264  $\mu\mu$ , E% 413; 10  $\lambda_{\text{max}}$  231  $\mu\mu$ , E% 235. El anterior 1'-(p-clorofenil)-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxil-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona es tratado con una mezcla de 1.5 ml. de piridina y 1.5 ml. de anhídrido acético y la mezcla es dejada en 15 reposo a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes son removidos al vacío, se añade agua y el 1'-(p-clorofenil)-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxil-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato es removido por filtración. Después de secarse, el compuesto es disuelto en cloruro metileno, se añaden unas gotas de 2.5 N HCl 20 y la mezcla es dejada secar. El hidrocioruro 1'-(p-clorofenil)-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxil-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato resultante es soluble en cloruro metileno y es cristalizado en acetona.

25 De acuerdo con todos los procedimientos anteriores, pero principiando con los derivados 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-2-hidroximetileno-4-pregнено que se obtienen de cada uno de los materiales de iniciación que se listan en la página 4, y usando o-, m-, y p-clorofenilhidrazina, se obtienen los correspondientes derivados 1'- 30 (o-, m-, o p-clorofenil).



EJEMPLO 16

A 200 mg. de 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxi)-  
11  $\beta$  -hidroxi-2-hidroximetileno-16  $\alpha$ -metil-4-pregнено-3-  
ona en 7 cc. de etanol absoluto se añaden 82 mg. de ace-  
tato de sodio y después 109 gr. de oxalato bencilhidra-  
zina. La mezcla es reflujaada bajo nitrógeno por una hora.  
Las materias insolubles son removidas por filtración.  
El filtrado es dejado secar y el residuo es disuelto en  
3 cc. de éter y la solución de éter es lavada sucesiva-  
mente con hidróxido de sodio acuoso al 2% y después con  
agua para neutralizarla. La solución de éter es enton-  
ces secada en sulfato de magnesia, filtrada y dejada se-  
car para obtener 1'-bencil-17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodio-  
xi)-16  $\alpha$ -metil- $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-11  $\beta$  -ol.

Un alícuota de 150 mg. del material anterior es  
calentado bajo nitrógeno con 5 cc. de una solución de áci-  
do fórmico al 60% alrededor de 40 minutos. La mezcla es  
dejada secar y se añade agua entonces. El producto es ex-  
tractado con cloroformo, y la solución de cloroformo es  
lavada con una solución de cloruro de sodio acuosa satu-  
rada, solución de bicarbonato de sodio acuoso al 5%, y des-  
pués con agua. La solución de cloroformo es secada en  
sulfato de magnesia y después dejada secar para obtener  
un residuo de 76 mg. Este es tomado en éter conteniendo  
un poco de metanol, agitado con 75 mg. de Darco G 60 (un  
carbón de piedra decolorante), filtrado y dejado secar pa-  
ra obtener 1'-bencil-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-  
 $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona.

El 1'-bencil-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-  
 $\beta$ , 2-c/pirazolo-4-pregнено-20-ona es tratado con una mez-

22 NOV 1955



272856

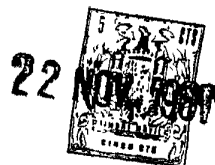
5 cla de 1.5 ml. de piridina y 1.5 ml. de anhídrido acé-  
tico y la mezcla es dejada en reposo a temperatura ambien-  
te durante la noche. Los solventes son removidos al vacío,  
se añade agua y el 1'-bencil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -  
10 metil- $\Delta^3,2$ - $\pi$ 7-pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato es re-  
movido por filtración. Después de secarse, el compuesto  
es disuelto en cloruro metileno, se añaden algunas gotas  
de 2.5 N HCl y la mezcla es dejada secar. El hidrocloru-  
ro 1'-bencil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^3,2$ - $\pi$ 7-  
15 pirazolo-4-pregнено-20-ona 21-acetato resultante es so-  
luble en cloruro metileno y puede ser cristalizado de la  
acetona.

15 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero  
utilizando otras aralquilhidrazinas, por ejemplo, feni-  
letilenohidrazina en lugar de bencilhidrazina, se obtie-  
ne el correspondiente derivado 1'-aralquil.

20 Dé acuerdo con todos los procedimientos anterio-  
res, pero principiando con los derivados 17 $\alpha$ ,20,20,21-  
bis(metilenodioxo)-2-hidroximetileno-4-pregнено que se  
obtienen de cada uno de los materiales de iniciación lis-  
tados en la hoja 4, se obtienen los correspondientes de-  
rivados 1'-aralquil.

EJEMPLO 17

25 Una mezcla de 71.6 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(meti-  
lenodioxo)-9 $\alpha$ -fluoro-2-hidroximetileno-16 $\alpha$ -metil-4-preg-  
nen-3,11-diona y 0.02 ml. de fenilhidrazina es refluja-  
da en 0.97 ml. de etanol absoluto por un período de 1 hora.  
Un producto cristalino se separa en caliente. La mez-  
30 cla de reacción es enfriada y filtrada. El producto es



entonces lavado con metanol frío para aportar 29.5 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-11-ona, con p.f. alrededor de 297°C. Una adición de 8.9 ml. del mismo material es obtenido del licor madre después de dejarlo se-

5

car. Un alícuota de 29.5 mg. del material anterior es calentado bajo nitrógeno en un baño de vapor por una hora y 5 minutos bajo nitrógeno con 12 ml. de una solución acuosa de ácido fórmico al 60%. El producto es dejado se-

10

car, se añade agua y el producto es filtrado para obtener 17.4 mg. del 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona. A una solución de 85 mg. de 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C. se añaden 0.015 ml. de cloruro metanol 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 mezcla de reacción y el precipitado que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua, y secado para obtener el 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato.

15

20

25

A 180 mg. de 9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\Delta^3,2$ -c/pirazolo-4-pregneno-11,20-diona 21-mesilato 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 1 hora aproximadamente, y la solución de reacción es enfriada a temperatura

30



ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua, y secado para obtener el 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona.

5

El 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-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 que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del etil acetato para obtener el 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona.

10

15

El fosfato dihidrógeno de plata es preparado por la reacción de 32 gr. de fosfato tri-plata con 10 ml. de ácido fosfórico al 100% con mezcla completa en una redoma de fondo redondo de tres cuellos, de un litro. El fosfato dihidrógeno de plata es lavado con dos porciones del éter dietil, que son removidas por decantación para remover parte del ácido fosfórico. Se añaden alrededor de 200 ml. de acetonitrilo para cubrir el fosfato dihidrógeno de plata, y la mezcla es calentada a temperatura reflujo. En este punto, se añaden 20 gramos de 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-21-yodo-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c/pirazolo-4-pregнено-11,20-diona y la mezcla es refluja en una atmósfera de nitrógeno con agitación por un período de 75 minutos. La mezcla de reacción es entonces enfriada en un período de alrededor de una hora a temperatura ambiente. Después se

20

25

30

272256



añaden 200 gramos de agua fría, y el acetonitrilo es re-  
mido al vacío a una temperatura abajo de 25°C. El pH de  
la suspensión acuosa resultante es ajustada a 6.4 por la  
adición de 25 ml. de solución de carbonato de sodio acuo-  
so saturado. Se forma un precipitado y separado por fil-  
tración. El precipitado es lavado con agua hasta que no  
se percibe ningún material ultravioleta absorbente en el  
agua de lavado. El filtrado y agua de lavado son combina-  
dos y secados por congelamiento para separar un material  
sólido del agua. El material sólido es triturado con un  
total de 770 ml. de metanol en siete porciones. El mate-  
rial metanol insoluble es separado por filtración. El fil-  
trado es entonces concentrado al vacío a 200 ml. y pasado  
a través de una columna conteniendo 60 gramos de una resi-  
na de intercambio catión ("IR-120") en su forma hidróge-  
no. La columna es lavada con metanol hasta que los lava-  
dos no contienen material ultravioleta absorbente. El elua-  
to combinado y lavados son concentrados a un volumen de 15  
ml. y 150 ml. de éter son añadidos. El precipitado que se  
forma es recuperado por filtración, lavado con éter y se-  
cado por alrededor de 16 horas en un desecador, para obte-  
ner el 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c $\gamma$ -  
pirazolo-4-pregнено-11,20-diona 21-dihidrógeno fosfato.

A una solución de 62 mg. de 9  $\alpha$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-di-  
hidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11,  
20-diona 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídri-  
co recién destilado se añade suficiente fluoruro de pota-  
sio anhídrico para asegurar una solución saturada. La mez-  
cla es calentada a 110°C. por 20 horas. Se añade agua a  
la solución enfriada y el producto es extractado en cloro-



5  
formo; secado en sulfato de sodio y evaporado a secarse. El producto resultante es una mezcla de 17  $\alpha$ , 21-epoxi-9  $\beta$ -fluoro-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona y 9  $\alpha$ , 21-difluoro-17  $\alpha$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11, 20-diona cuyos compuestos son separados por división de cromatografía, o por cromatografía en gel sílice.

#### EJEMPLO 18

10  
A 15 mg. de 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)-9  $\alpha$ -fluoro-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11-ona disueltos en cloruro metileno se añaden 0.03 cc. de un reactivo preparado disolviendo 0.55 ml. de trietilamina en 1.45 ml. de alcohol isopropil, y después 2.5 ml.  
15  
de solución preparada por la adición de 1 gramo de borohidruro de sodio a 100 ml. de alcohol isopropil y filtrando las materias insolubles. Una gota de agua es añadida y la mezcla es entonces dejada en reposo durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de borohidruro de sodio  
20  
es descompuesto con ácido y el residuo es entonces lavado con agua para obtener 15 mg. de 17  $\alpha$ , 20, 20, 21-bis(metilenodioxo)-9  $\alpha$ -fluoro-16  $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ , 2- $\gamma$ pirazolo-4-pregнено-11  $\beta$ -ol,  $\lambda_{max}$  260,  $E_{1\%}^{1cm}$  239. El espectro infrarrojo muestra fuerte absorción fenil, pero muy poca absorción carbonil. El producto es cristalizado del metanol  
25  
para obtener 9.4 mg. del producto purificado, p.f. 289°C. con descomposición.

30  
Un alícuota de 9.4 mg. del material anterior es calentado bajo nitrógeno en un baño de vapor por 35 minutos con 6 ml. de una solución acuosa al 60% de ácido fórmico.



co. El producto es dejado secar, se añade agua y el producto es filtrado para obtener 6 mg. de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,a-c $\gamma$ -pirazolo-4-pregneno-20-ona,  $\lambda_{max}$  261 m $\mu$ , E% 338.

5 El 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c $\gamma$ -pirazolo-4-pregneno-20-ona es tratado con una mezcla de 1.5 ml. de piridina y 1.5 ml. de anhídrido acético y la mezcla es dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes son  
10 removidos al vacío, se añade agua y el 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c $\gamma$ -pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-acetato es removido por filtración. Después de secarse, el compuesto es disuelto en cloruro metileno, se añaden algunas gotas de 2.5 N HCl y la mezcla es dejada secar. El hidrocloreuro 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,  
15 17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1'-fenil- $\beta$ ,2-c $\gamma$ -pirazolo-4-pregneno-20-ona 21-acetato resultante es soluble en cloruro metileno y es cristalizado de la acetona.

EJEMPLO 19

20 Una muestra de 111.5 mg. de 17 $\alpha$ ,20,20,21-bis(metileno-dioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-2-hidroximetileno-16 $\alpha$ -metil-4-pregneno-3-ona es suspendida en 2.5 ml. de etanol y tratada con 24.5 mg. de acetato de sodio, seguido con la  
25 adición de 48.5 mg. de hidrocloreuro p-fluorofenilhidrazina. El aire en el sistema es reemplazado con nitrógeno y la mezcla es rápidamente llevada a temperatura de reflujo. Después de reflujar por una hora la mezcla es dejada secar. El residuo es disuelto en éter, la capa  
30 de éter es tratada tres veces con ácido hidrocloreúrico 2.5 N,

272 256 22 NOV



después tres veces con hidróxido de sodio 2.5 N y finalmente con agua. La capa de éter es secada en sulfato de magnesia, filtrada y concentrada a secarse al vacío. El producto es disuelto en metanol y después de-

5      jado cristalizar lentamente para aportar como componente principal, 80.9 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11  $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\Delta^{3,2-c}$ pirazolo, p.f. 149-152°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{M OH}}$  260 B% 299.

10      Los licores madre con cromatografiados en alúmina neutral y eluidos con mezclas de benceno y n-hexano para obtener 44.5 mg. adicionales de producto el cual a la cristalización del metanol funde a 147-152°C.

15      Un alícuota de 70 mg. de 17  $\alpha$ ,20,20,21-bis(metilenodioxi)-11  $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\Delta^{3,2-c}$ pirazolo es calentado en un baño de vapor con 2 ml. de una solución de ácido fórmico al 60% por un período de 35 minutos. El reactivo en exceso es removido al vacío usando un baño de agua a alrededor de 50°C. El residuo es completamente lavado con agua y después secado

20      a 80°C. para obtener 61.1 mg. de residuo. El producto crudo es disuelto en 3 ml. de metanol grado espectral y dejado reaccionar con 0.5 ml. de una solución 0.1 N de metóxido de sodio en metanol a temperatura ambiente por espacio de 10 minutos. El producto que tiene un pH arriba

25      de 11, es neutralizado con ácido acético. La mezcla es entonces dejada secar y lavada completamente con agua, filtrada y secada a peso constante para obtener 57.5 mg. de 11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\Delta^{3,2-c}$ pirazolo que tiene un máximo de

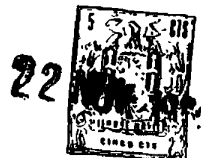
30      absorción en 260 m $\mu$ .



Aproximadamente 137 mg. de  $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnenolol-3,2-c/pirazolo es tratado con una mezcla de 4 ml. de piridina y 4 ml. de anhídrido acético y la mezcla es dejada en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes son removidos al vacío, el residuo es lavado con pequeñas porciones de benceno, y después de secarse pesa 120 mg. Este residuo es cromatografiado en gel sílice. La fracción eluida con 8:2 de éter petróleo:éter es recristalizada del metanol, produciendo  $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnenolol-3,2-c/pirazolo, 21-acetato p.f. 178-184°C. Después de recristalización posterior una muestra funde a 186-188°C.

A una solución de 85 mg. de  $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnenolol-3,2-c/pirazolo en 0.5 ml. de piridina, enfriada a 0°C., es añadido 0.015 ml. de cloruro 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 que se forma es recuperado por filtración, lavado con agua, y secado para obtener  $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnenolol-3,2-c/pirazolo 21-mesilato.

A 180 mg. de  $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-16  $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregnenolol-3,2-c/pirazolo 21-mesilato 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 1 hora aproximada-



mente, y la solución de reacción es enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. El material que se precipita es recuperado por filtración, lavado con agua y secado para obtener 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\beta$ , 2-c/pirazolo.

El 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-21-yodo-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\beta$ , 2-c/pirazolo 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 una hora. La solución de reacción es enfriada, diluida con agua, y el material que se separa es recuperado por filtración. El producto es lavado con agua, secado y recristalizado del acetato etil para obtener 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\beta$ , 2-c/pirazolo.

A una solución de 62 mg. de 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\beta$ , 2-c/pirazolo 21-mesilato en 1 ml. de dimetilformamida anhídrico recién destilado se añade suficiente fluoruro de potasio anhídrico para asegurar una solución saturada. Se añade agua a la solución enfriada y el producto es extractado en cloroformo, secado en sulfato de sodio y evaporado a secarse. El producto resultante es una mezcla de 17 $\alpha$ , 21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\beta$ , 2-c/pirazolo y 21-fluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-oxo-2'-(p-fluorofenil)-4-pregneno- $\beta$ , 2-c/pirazolo, cuyos compuestos son separados por división de cromatografía, o por cromatografía en gel sílice.

272856

272856

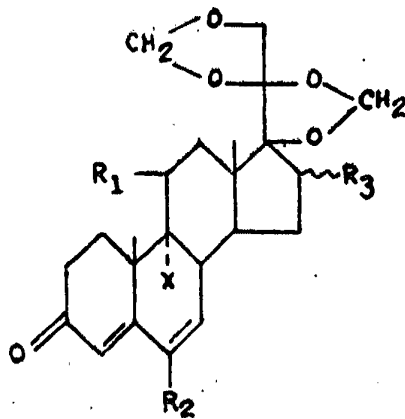


N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

1) Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, que consiste en poner en contacto un compuesto de la siguiente fórmula de estructura, indicada por fórmula 4 en las adjuntas hojas de fórmulas:

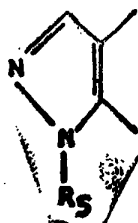
5



donde  $R_1$  es un miembro del grupo consistente en  $\beta$ -halógenos,  $\beta$ -hidroxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno solo está presente en  $R_1$  cuando X es un halogeno;  $R_2$  es un miembro del grupo integrado por hidrógeno, fluor y metilo;  $R_3$  es un miembro del grupo que forman hidrógeno,  $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo y metileno, y X es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y halógenos, pero el hidrógeno no está presente en más de dos de las tres posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y X; y donde el anillo de pirazol es un miembro de la clase consistente en la estructura antes indicada y en la isomérica siguiente, indicada por fórmula 16 en las hojas de fórmulas,

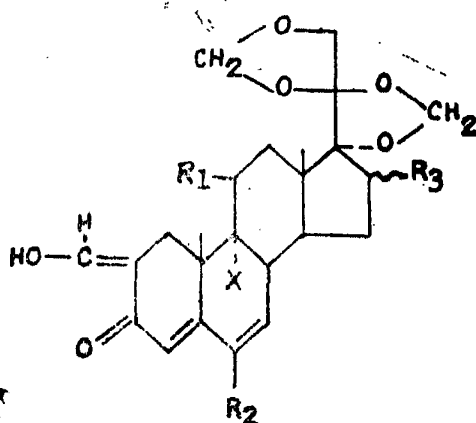
10

15



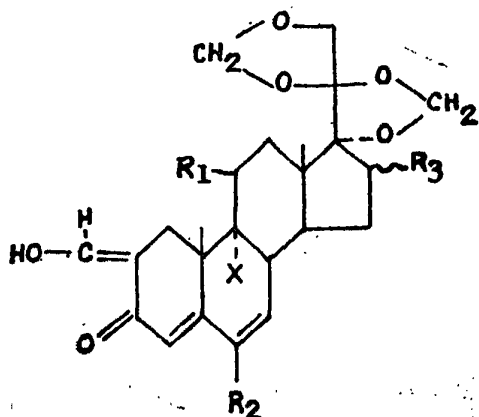


con formiato de etilo e hidruro sódico, en una atmosfera inerte, para formar un compuesto de la fórmula 6 de las hojas de fórmulas:



5 donde  $R_1$  es un miembro del grupo formado por  $\beta$ -halógenos,  $\beta$ -hidroxilo,  $\beta$ -formiloxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno solo está presente cuando X es un halógeno; y  $R_2$ ,  $R_3$ , X y el anillo de pirazol tienen los significados antedichos.

10 2) Procedimiento que consiste en efectuar la reacción de un compuesto de la siguiente fórmula de estructura, indicada por fórmula 6:

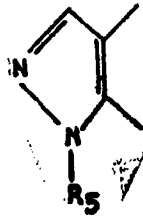


donde  $R_1$  es un miembro del grupo integrado por  $\beta$ -halógenos  $\beta$ -hidroxilo,  $\beta$ -formiloxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno so-

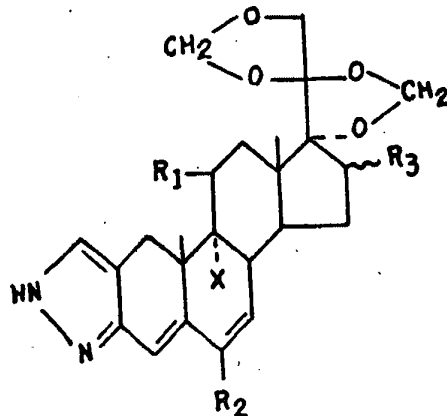


lo está presente cuando X es un halógeno;  $R_2$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, fluor y metilo;  $R_3$  es un miembro del grupo consistente en hidrógeno,  $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo y metileno, y X es un miembro del grupo integrado por hidrógeno y halógenos, pero el hidrógeno está presente en no más de dos de las tres posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y X; y donde el anillo de pirazol es un miembro de una clase formada por la estructura antes expuesta y la isomérica siguiente indicada por fórmula 16:

10



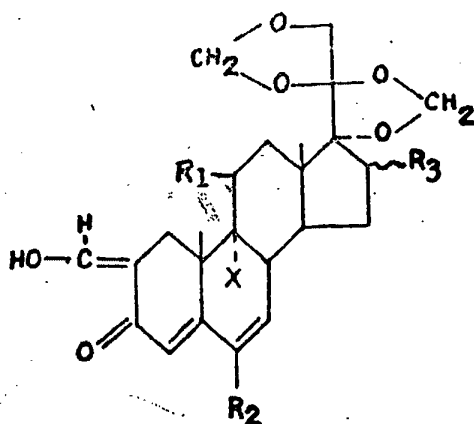
con hidrato de hidracina, en una atmósfera inerte, para obtener un compuesto de la fórmula 8:



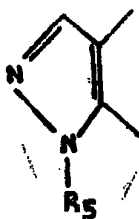
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y X y el anillo de pirazol tienen los significados anteriormente dichos.

15

3) Procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de la siguiente fórmula de estructura, indicada por fórmula 6:

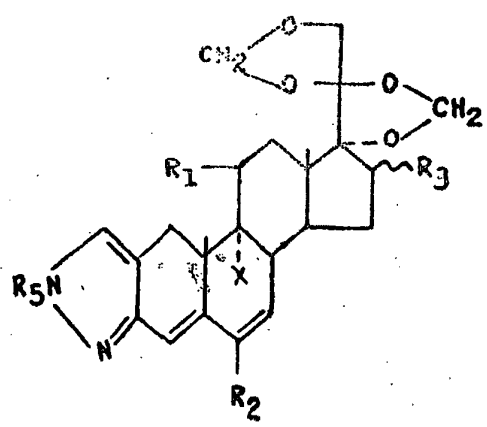


donde  $R_1$  es un miembro del grupo formado por  $\beta$ -halógenos,  
 $\beta$ -hidroxilo,  $\beta$ -formiloxilo y octilo, pero el  $\beta$ -halógeno  
 solo está presente en  $R_1$  cuando X es un halógeno;  $R_2$  es un  
 5 miembro del grupo consistente en hidrógeno, fluor y metilo;  
 $R_3$  es un miembro del grupo integrado por hidrógeno,  $\alpha$ -meti-  
 lo,  $\beta$ -metilo y metileno, y X es un miembro del grupo cons-  
 tituído por hidrógeno y halógenos, pero el hidrógeno no es-  
 tá presente en más de dos de las tres posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y  
 10 X; y donde el anillo de pirazol es un miembro de una clase  
 consistente en la estructura antes expuesta y en la isóme-  
 rica siguiente indicada por fórmula 16,



con un compuesto perteneciente al grupo formado por alquil-  
 15 hidracinas, aralquilhidracinas y arilhidracinas substituí-  
 das o no y por sus sales, en una atmósfera inerte, para ob-  
 tener un compuesto de la fórmula 9:

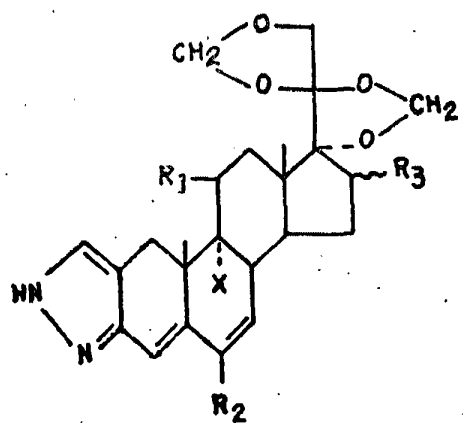
2725022



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  y el anillo de pirazol tienen los significados ya referidos, y  $R_5$  es un miembro del grupo consistente en alquilos, aralquilos y arilos.

5

4) Procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de la siguiente fórmula de estructura indicada por fórmula 8:

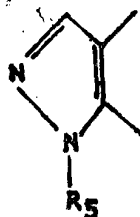


donde  $R_1$  es un miembro del grupo integrado por  $\beta$ -halógenos,  $\beta$ -hidroxilo,  $\beta$ -formiloxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno solo está presente en  $R_1$  cuando  $X$  es un halógeno;  $R_2$  es un miembro del grupo consistente en hidrógeno, fluor y metilo;  $R_3$  es un miembro del grupo formado por hidrógeno,  $\alpha$ -metilo  $\beta$ -metilo y metileno, y  $X$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, fluor y cloro, pero el hidrógeno no está presente mas que en dos de las tres posiciones  $R_2$ ,

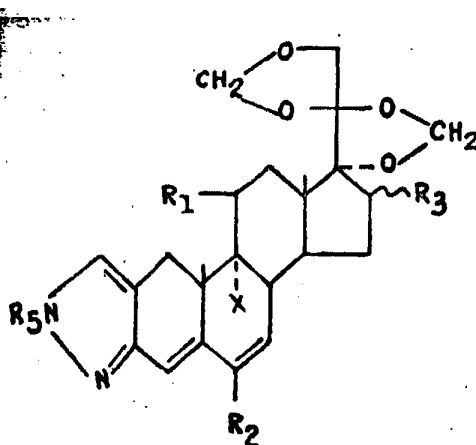
15



$R_3$  y  $X$ ; y donde el anillo de pirazol es un miembro de la clase que comprende la estructura antes expuesta y la isomérica siguiente indicada por fórmula 16:

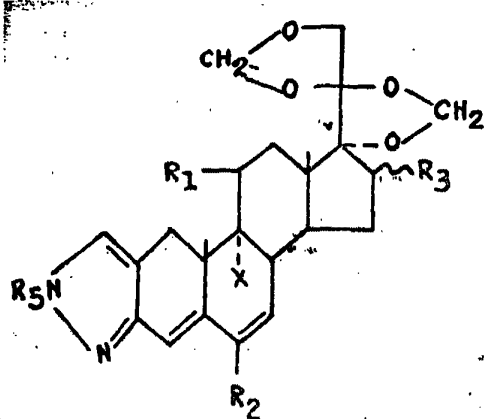


- 5 con un compuesto elegido del grupo que forman haluros de alquilo y haluros de aralquilo, para obtener un compuesto de la estructura siguiente, indicada por fórmula 9:



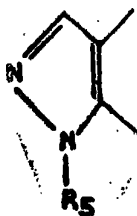
- 10 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $X$  y el anillo de pirazol tienen los significados antedichos y  $R_5$  es un miembro del grupo que integran alquilos y aralquilos substituidos o no.

5) Procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de la siguiente fórmula de estructura indicada por fórmula 9:

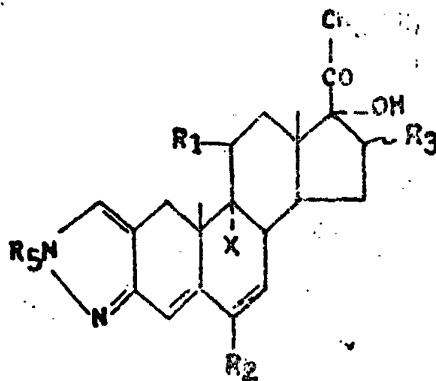




donde  $R_1$  es un miembro del grupo formado por  $\beta$ -halógenos,  
 $\beta$ -hidroxilo,  $\beta$ -formiloxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno  
 solo está presente en  $R_1$  cuando X es un halógeno;  $R_2$  es un  
 miembro del grupo constituido por hidrógenos fluor y meti-  
 5 lo;  $R_3$  es un miembro del grupo consistente en hidrógeno,  
 $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo y metileno;  $R_5$  es un miembro del grupo  
 integrado por hidrógeno, alquilos, aralquilos, arilos y  
 acilos substituidos o no, y X es un miembro del grupo in-  
 10 tegrado por hidrógeno, fluor y cloro, pero el hidrógeno  
 no está presente en más de tres de las cuatro posiciones  
 $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y X; y donde el anillo de pirazol es un miembro  
 de una clase formada por la estructura ya expuesta y la  
 isomérica siguiente, indicada por fórmula 16:



15 con un ácido orgánico, para formar un compuesto de la es-  
 tructura siguiente, indicada por formula 10:



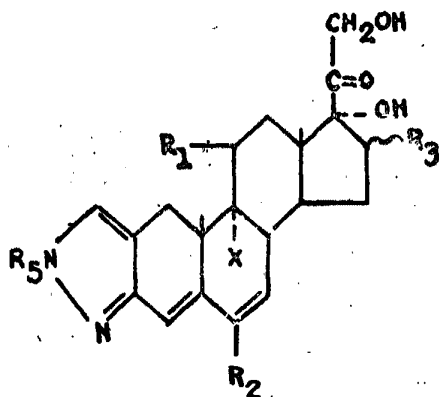
donde  $R_1$  es un miembro del grupo consistente en  $\beta$ -halógenos,



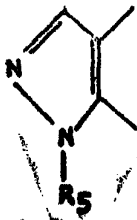
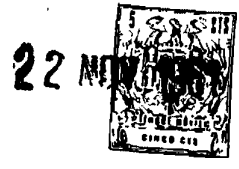
22056

$\beta$ -hidroxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno solo está presente en  $R_1$  cuando X es un halógeno;  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ , X y el anillo de pirazol tienen los significados antedichos, y  $R_4$  es es un miembro del grupo que forman hidrógeno y acilos.

- 5 6) Procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de la siguiente fórmula de estructura, indicada por fórmula 17:

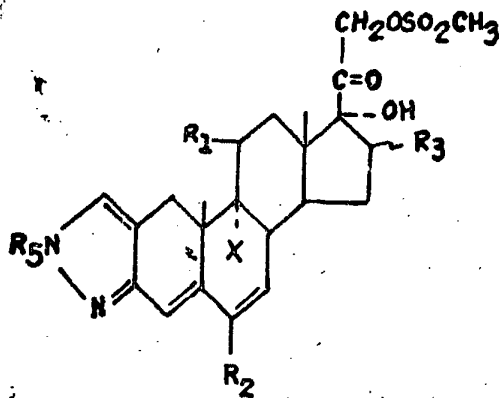


- 5 donde  $R_1$  es un miembro del grupo consistente en  $\beta$ -halógenos,  $\beta$ -hidroxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno solo está presente en  $R_1$  cuando X es un halógeno;  $R_2$  es un miembro del grupo que forman hidrógeno, fluor y metilo;  $R_3$  es un miembro del grupo integrado por hidrógeno,  $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo y metilo;  $R_5$  es un miembro del grupo que incluye alquilos, aralquilos, arilos, y acilos substituídos o no; y
- 10 X es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y halógenos, pero el hidrógeno no está presente en más de dos de las tres posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y X; y donde el anillo de pirazol es un miembro de una clase integrada por la estructura antes expuesta y la isomérica siguiente indicada por fórmula
- 15 16:



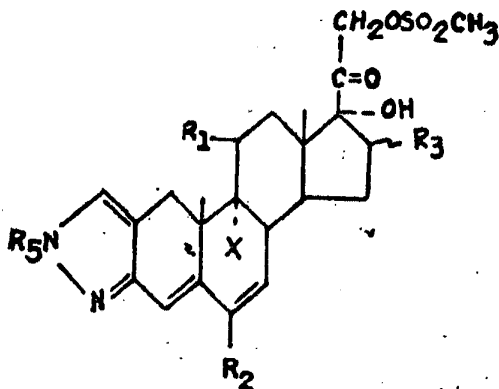
272 856

con cloruro de metansulfonilo, en una base no acuosa, para obtener un compuesto de la fórmula 11:



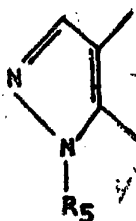
5 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, X y el anillo de pirazol tienen los significados antedichos.

7) Procedimiento que comprende calentar un compuesto de la siguiente fórmula de estructura, indicada por fórmula 11:

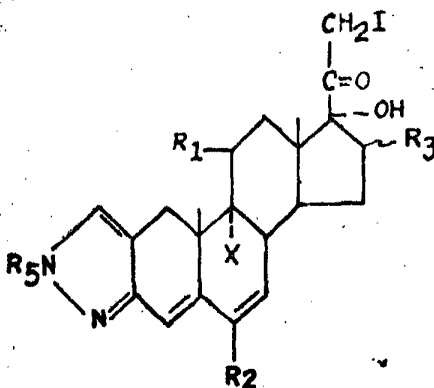




donde  $R_1$  es un miembro del grupo consistente en  $\beta$ -halógenos,  $\beta$ -hidroxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno sólo está presente en  $R_1$  cuando X es un halógeno;  $R_2$  es un miembro del grupo formado por hidrógeno, fluor y metilo;  $R_3$  es un miembro del grupo que integran hidrógeno,  $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo y metileno;  $R_5$  es un miembro del grupo constituido por alquilos, aralquilos, arilos y acilos substituidos o no, y X es un miembro del grupo que comprende hidrógeno y halógenos, pero el hidrógeno no está presente en más de dos de las tres posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y X; y donde el anillo de pirazol es un miembro de la clase que forman la estructura antes expuesta y la isomérica siguiente, indicada por fórmula 16:



con un yoduro de álcali, en un disolvente, para obtener un compuesto de la siguiente fórmula, indicada por fórmula 12:

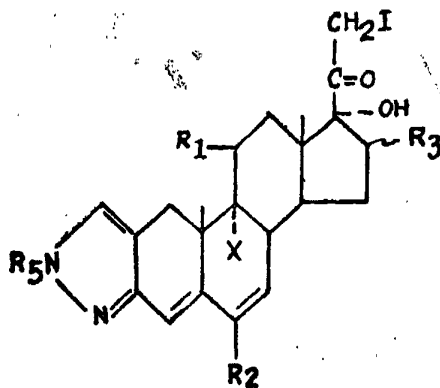


donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ , X y el anillo de pirazol tienen los significados ya expuestos.

8) Procedimiento que comprende calentar un compues-



to de la siguiente fórmula de estructura, indicada por fórmula 12:



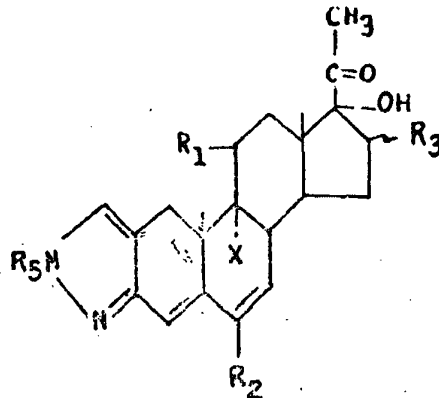
5 donde  $R_1$  es un miembro del grupo consistente en  $\beta$ -halógenos,  $\beta$ -hidroxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno solo está presente en  $R_1$  cuando X es un halógeno;  $R_2$  es un miembro del grupo formado por hidrógeno, fluor y metilo;  $R_3$  es un miembro del grupo integrado por hidrógeno,  $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo y metileno;  $R_5$  es un miembro del grupo que componen alquilos, aralquilos, arilos y acilos substituídos o no, y

10 X es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y halógenos, pero el hidrógeno no está presente en más de dos de las tres posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y X; y donde el anillo de pirazol es un miembro de la clase integrada por la estructura antes expuesta y la isomérica siguiente, indicada por fórmula

15 16:



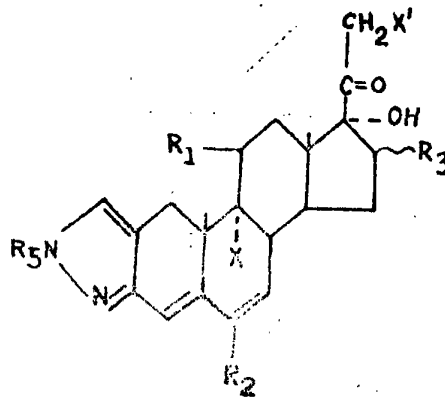
y un bisulfito de álcali, en un disolvente, para obtener un compuesto de la fórmula 13:



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $X$  y el anillo de pirazol tienen los significados antedichos.

9) Procedimiento que comprende tratar un compuesto de la siguiente fórmula de estructura, indicada por fórmula 18:

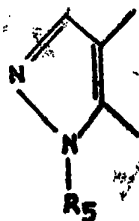
5



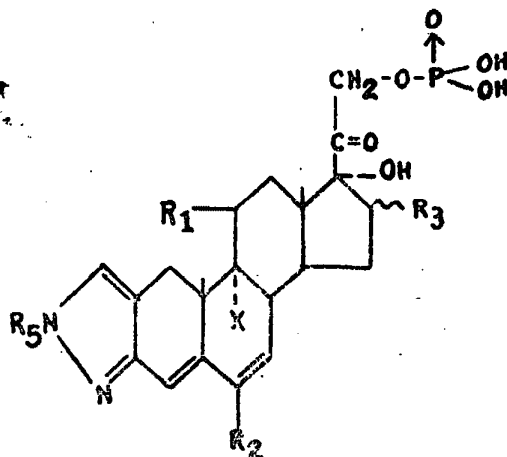
donde  $R_1$  es un miembro del grupo constituido por  $\beta$ -halógenos  $\beta$ -hidroxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno solo está presente en  $R_1$  cuando  $X$  es un halógeno;  $R_2$  es un miembro del grupo formado por hidrógeno, fluor y metilo;  $R_3$  es un miembro del grupo integrado por hidrógeno,  $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo y metileno;  $R_5$  es un miembro del grupo consistente en alquilo, arilalquilo, arilos y acilos substituidos o no;  $X'$  es un miembro del grupo que forman hidrógeno y halógenos, pero el hidrógeno no está presente en más de dos de las tres



posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y  $X$ ; y donde el anillo de pirazol es un miembro de la clase que incluye la estructura antes expuesta y la isomérica siguiente indicada por fórmula 16:



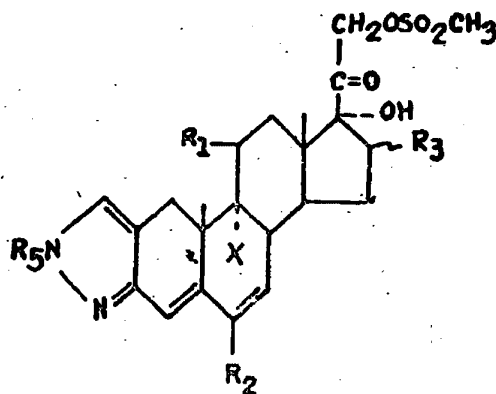
5 para obtener un compuesto de la fórmula 19:



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  y  $X$  tienen los significados ya definidos anteriormente.

10) Procedimiento que comprende calentar un compuesto de la siguiente fórmula de estructura, indicada por fórmula 11:

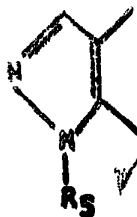
5



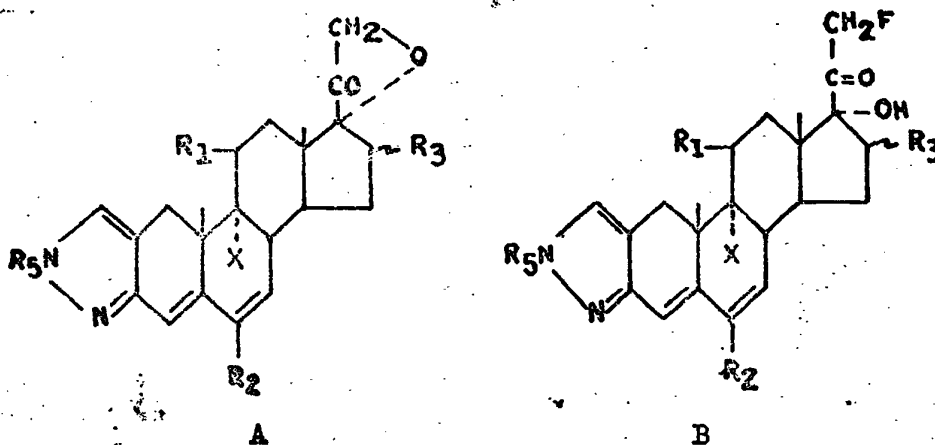


272856

donde  $R_1$  es un miembro del grupo constituido por  $\beta$ -halógenos,  $\beta$ -hidroxilo y cetilo, pero el  $\beta$ -halógeno solo está presente en  $R_1$  cuando X es un halógeno:  $R_2$  es un miembro del grupo que forman hidrógeno, fluor y metilo;  $R_3$  es un miembro del grupo integrado por hidrógeno,  $\alpha$ -metilo,  $\beta$ -metilo y metileno;  $R_5$  es un miembro del grupo consistente en alquilos, aralquilos, arilos y acilos substituídos o no, y X es un miembro del grupo que incluye hidrógeno y halógenos, pero el hidrógeno no está presente en más de dos de las tres posiciones  $R_2$ ,  $R_3$  y X; y donde el anillo de pirazol es un miembro de una clase que consta de la estructura antes expuesta y la isomérica siguiente, indicada por fórmula 16:



con un fluoruro alcalino, en un disolvente, para obtener una mezcla de un compuesto de la estructura A y el correspondiente de la estructura B de la fórmula 15:



donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ , X y el anillo de pirazol tienen los significados antedichos: compuestos que se separan por cro-

22 NOV



272850

matografía de partición.

11) Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides.

Esta memoria consta de ciento veinticinco páginas escritas por una sola cara.

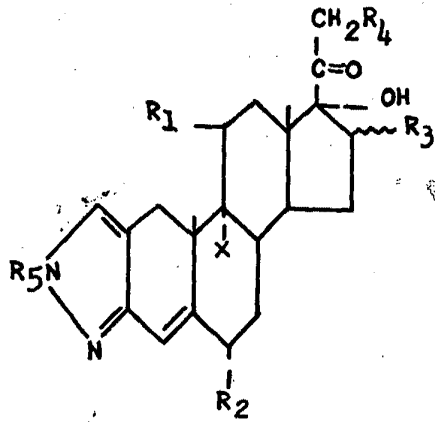
BARCELONA 22 de Noviembre de 1961.

P. A.

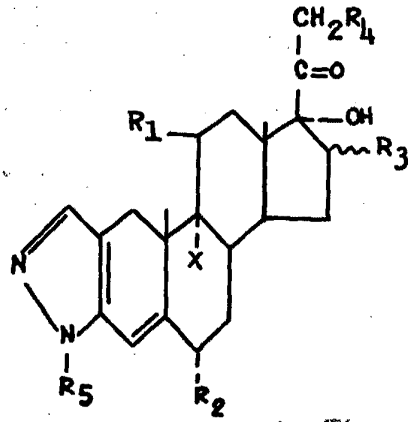
JOSÉ M. GARCÍA  
P. A.

22 NOV 1957  
8170  
U.S. PATENT OFFICE  
DIVISION OF PATENT AND TRADEMARKS

FORMULA 1

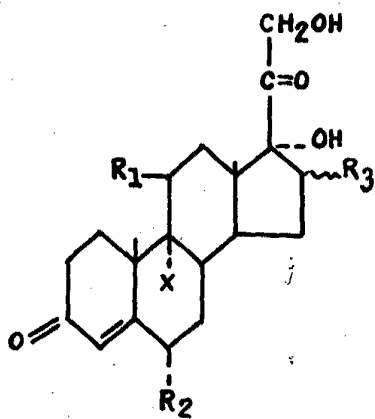


FORMULA 2

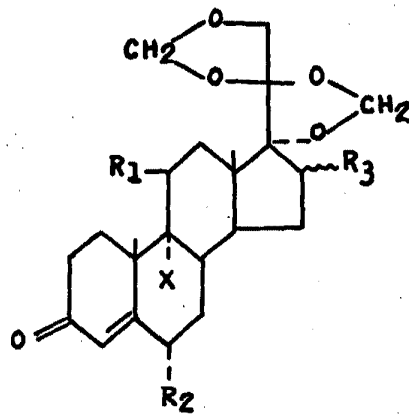


272856

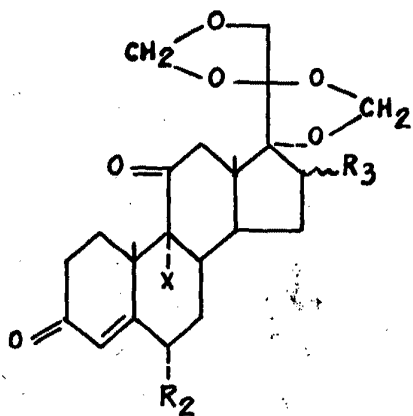
FORMULA 3



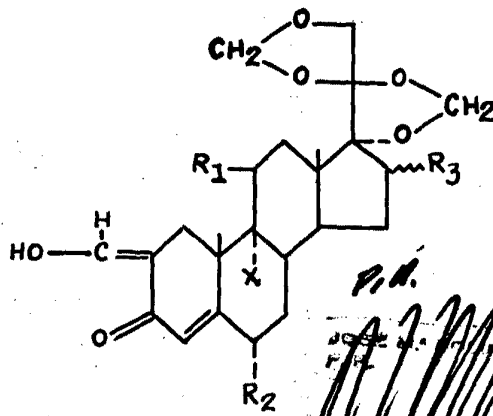
FORMULA 4



FORMULA 5



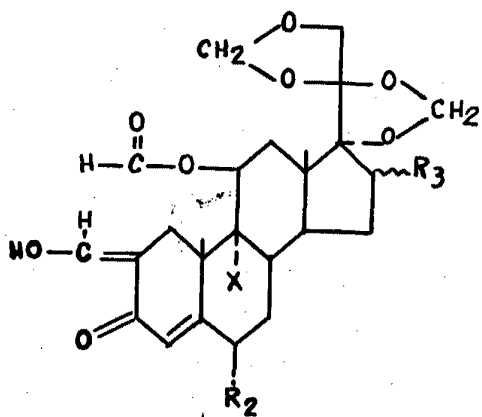
FORMULA 6



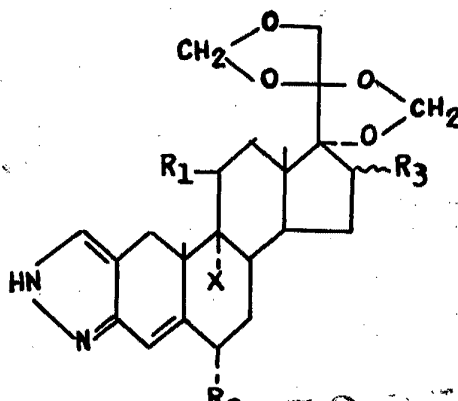
P.D.  
[Handwritten scribbles]



FORMULA 7

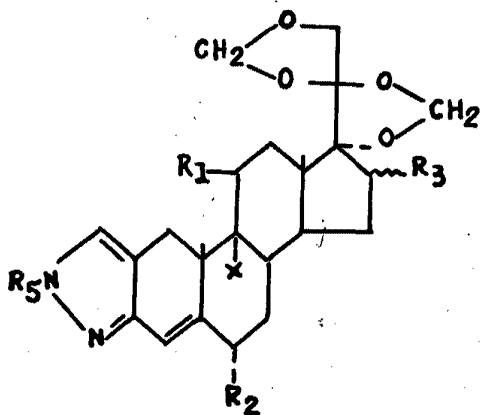


FORMULA 8

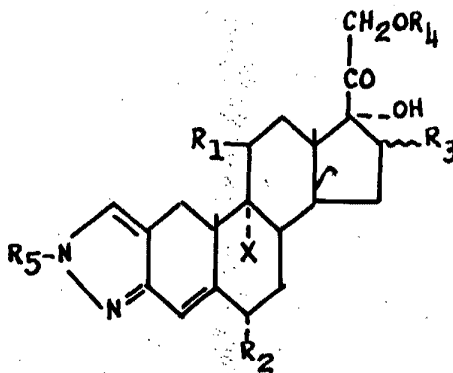


272856

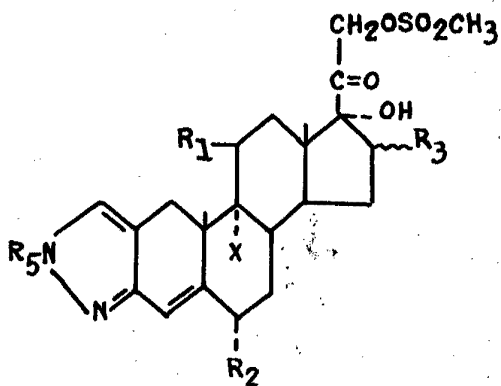
FORMULA 9



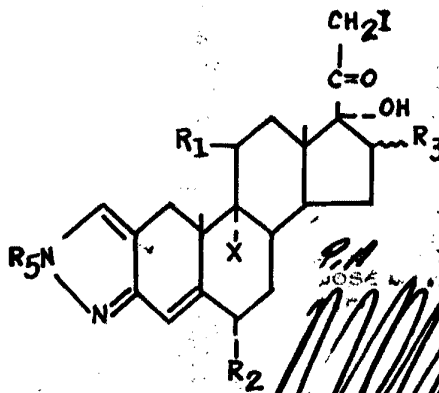
FORMULA 10



FORMULA 11



FORMULA 12

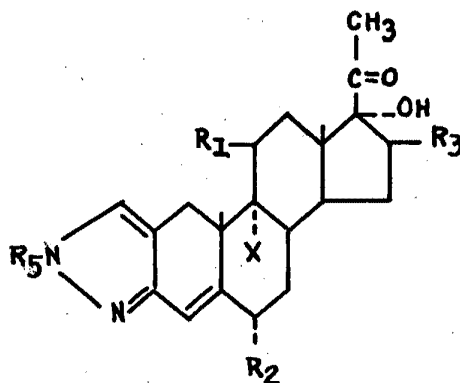


*[Handwritten scribbles and signatures]*

22 NOV

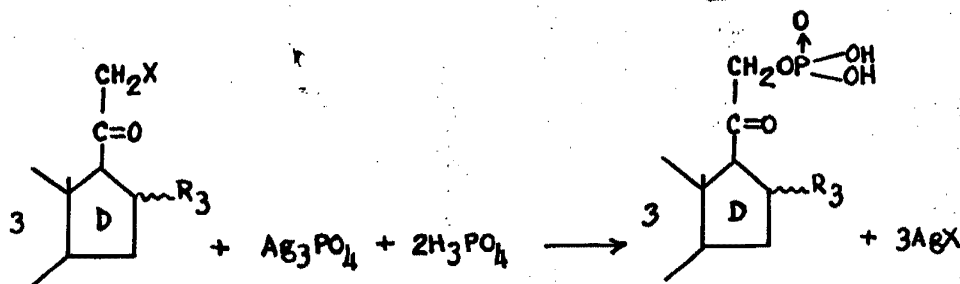


FORMULA 13

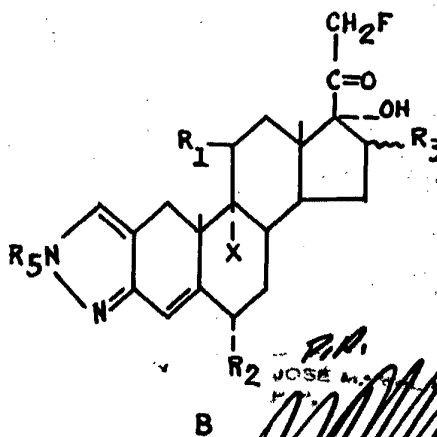
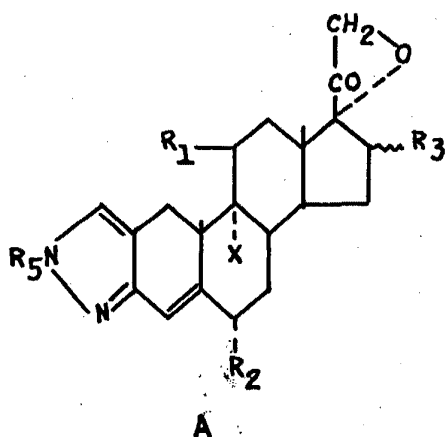


FORMULA 14

272856



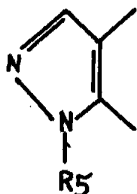
FORMULA 15



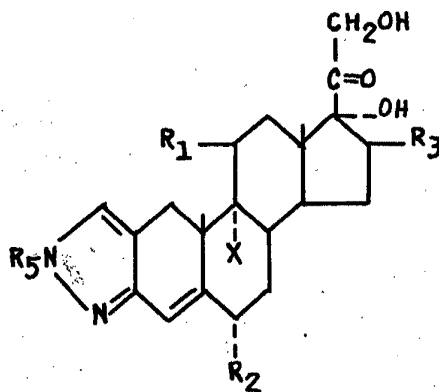
*P.A.*  
*JOSE M. ...*  
*[Handwritten signature]*



FORMULA 16

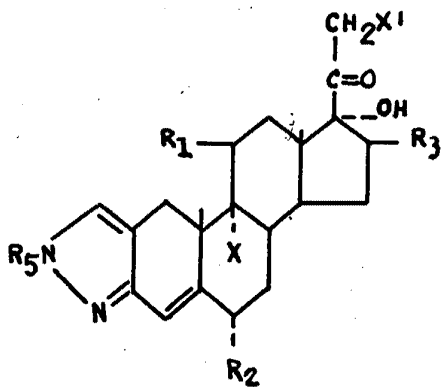


FORMULA 17

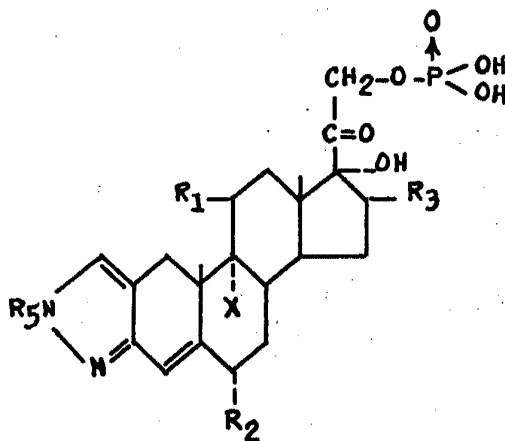


272856

FORMULA 18



FORMULA 19



*7/18.*  
JOSE M. ...  
P. C.  
*[Large scribbled signature]*