

mc/

Caso: 8792

301310



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 - domici-
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para la obtención de compuestos antiflogís-
ticos "

====:oOo:====

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

Este invento se refiere a la obtención de nuevos
esteroides y más concretamente, de nuevos $\beta,2-\beta-1',2',3'$ -
triazoles de la serie del pregnano. Los nuevos esteroides

301310



se representan por la estructura representada en la Fórmula 1 de las adjuntas hojas de fórmulas.

El núcleo del esteroide puede tener ligados sustitutos tales como hidrógeno, metilo o halógeno a C-6; hidrógeno o α -halógeno en C-9; ceto o β -hidroxi en C-11; β -halógeno en C-11 cuando existe α -halógeno en C-9; hidrógeno en C-11 cuando hay también halógeno en C-9; hidrógeno, α -hidroxi, α -fluoro, metilo o metileno en C-16; los $16\alpha, 17\alpha$ -acetales o cetales de grupos $16\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi cuando hay hidrógeno, hidroxi, cloro o fluoro en C-21; e hidrógeno, hidroxi, cloro, fluoro, aciloxi o fosfatos en C-21. El sustituto existente en uno de los tres nitrógenos del anillo triazólico (posiciones 1', 2' o 3') puede ser hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, un núcleo heterocíclico o sus derivados sustituidos. Puede haber un doble enlace en las posiciones 4-5 o 6-7, o en ambas.

Los $\beta, 2-d7-1', 2', 3'$ -triazoles precitados de la serie del pregnano producidos de conformidad con el presente invento poseen una gran actividad antiflogística, y son especialmente eficaces para el tratamiento de artritis y afecciones afines, pues se pueden administrar, por su acción cortisonoide, a dosis reducidas, atenuando en lo posible los efectos secundarios molestos.

Los 4α pregnen (o $4,6\alpha$ pregnadien)- $\beta, 2-d7-1'H$ (y $3'H$)- $1', 2', 3'$ -triazoles sustituidos en 1' y en 3' se preparan de acuerdo con los procedimientos esbozados en los ejemplos, comenzando por los conocidos esteroides definidos por el compuesto 1 del esquema de reacciones representado en las hojas de fórmulas, donde R_1 es un miem-



301310

bro del grupo formado por hidrógeno, 11β -hidroxi, 11β -cloro y ceto, pero cloro existe en R_1 solamente cuando X es cloro, y hay hidrógeno en R_1 sólo cuando X es hidrógeno.

5 R_2 es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, α -cloro, α -fluoro, α -metilo y β -metilo.

R_3 es un miembro del grupo integrado por hidrógeno, α -fluoro, α -metilo, β -metilo y metileno.

10 R_4 es un miembro del grupo formado por hidrógeno, hidroxi, cloro y fluoro.

R_5 es un miembro del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, arilo, un núcleo heterocíclico y sus derivados sustituidos; y

15 X es un miembro del grupo consistente en hidrógeno y halógenos.

20 En todas las estructuras que siguen a los compuestos 7A y 7B, T designa el anillo de triazol, cuya estructura en los compuestos A es la misma del compuesto 7A, y en los compuestos B, la misma del compuesto 7B. Los compuestos 12-20 comprenden también los $\Delta^{4,6}$ -análogos de los representados. En los compuestos 20A y 20B, P y Q se eligen del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo y arilo, y, con el carbono a que están ligados, P y Q son cicloalquilo.

25 Los materiales de partida para este procedimiento pueden prepararse introduciendo los diversos sustitutos, o sea 16α -metilo, 16β -metilo, 16 -metileno, 6α -metilo, 6α -fluoro o grupos 9α -fluoro en una $17\alpha, 21$ -dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, según procedimientos conocidos de aplicación general.

30 Los triazohidrocarburos útiles para la conversión

301310



del compuesto 6 en compuestos 7A y 7B se preparan a partir de las respectivas hidracinas monosustituídas, según procedimiento ya publicados para preparar fenilazida (triazobenceno) con fenilhidracina. Entre las hidracinas monosustituídas que sirven para preparar triazohidrocaburos se cuentan: alquilhidracinas, como metilhidracina, etilhidracina, propilhidracinas, butilhidracinas, β -hidroxi-etilhidracina, cicloalquilhidracinas; arilhidracinas derivables de cualquier núcleo aromático, incluidas la fenilhidracina y fenilhidracinas sustituidas, como o-, m- y p-halofenil hidracinas, en particular p-fluorofenilhidracina, o-, m- y p-tolilhidracina, o-, m- y p-alcoxi-fenilhidracinas, o-, m- y p-nitrofenilhidracinas, 1-hidracinaftaleno, 2-hidracinpiridina, 3-hidracinpiridina, óxido de 4-hidracinpiridina y 2-hidracinpirimidina, 2-hidracintiofeno, 3-hidracintiofeno; aralquilhidracinas, como bencilhidracina y feniletilhidracina.

Los 6,11-dioxo-5 α -pregnan- $\Delta^{3,20}$ -1',2',3'-triazoles (compuesto 7A y 7B del esquema) se pueden convertir en los 6-insustituído, 6 α -metilo, 6 β -metilo, 6 α -halo, 6 β -halo- Δ^{4} -esteroides; los 6-insustituído o 6-halo- $\Delta^{4,6}$ -esteroides; los 11-oxígeno-9 α -fluoro y 9 α , 11 β -dicloro u 11-desoxicompuestos, sustituyendo los procedimientos del ejemplo 2 $^{\circ}$, por otros de aplicación general descritos en la bibliografía para transformaciones en las posiciones 6 y/u 11, respectivamente.

Los procedimientos descritos en el ejemplo 3 $^{\circ}$ (compuestos 11 a 20) son aplicables entonces a los productos intermedios mencionados, para formar productos con las diversas combinaciones de sustitutos antedichas.

301310



Se describen en particular las siguientes técnicas, comenzando por la 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,11,20-triona, pero son aplicables en general a todos los materiales de partida definidos en el esquema.

5

EJEMPLO 1^a.

La 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,11,20-triona se convierte en la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen-3,11-diona, empleando ácido clorhídrico y formaldehído al 37%, como se describe en la bibliografía.

10

La 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen-3,11-diona (17,5 g.) se disuelve en 890 ml. de benceno. Luego se añaden 45 ml. de etilenglicol y 1,78 g. de ácido p-toluensulfónico monohidratado. Se calienta la mezcla a reflujo, agitando, durante 17 1/2 horas, sin dejar de recoger el agua que se forma. La solución se enfría a 20°C., y se lava sucesivamente con dos porciones de 200 ml. de agua, 200 ml. de solución saturada de bicarbonato sódico y 200 ml. de agua. Las aguas de lavado se reextractan con benceno, y el extracto bencénico se añade a la tanda. La solución bencénica desecada se concentra hasta sequedad en vacío, y da una mezcla de cristales y aceite, que se tiene media hora a reflujo con 100 ml. de éter, se enfría, se filtra, se lava con éter frío, y da la 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-3-etilendioxi-16 α -metil-5-pregnen-11-ona.

15

20

25

Una solución de 22,9 g. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-3-etilendioxi-16 α -metil-5-pregnen-11-ona en 200 ml. de benceno se añade a 460 ml. de ácido perbenzoico

30



301310

(0,325m) en unos 30 minutos, manteniendo la temperatura a 20-25°C.; antes de usar la solución de ácido perbenzoico, se habrá desecado sobre sulfato de magnesio. Al cabo de 48 horas a temperatura ambiente, el factor indica que se ha consumido un 120% de la cantidad teórica de ácido perbenzoico. La solución se enfría a 10°C., y se añade una solución de bisulfito sódico al 15%, enfriada a menos de 20°C., agitando bien, hasta que la prueba de yoduro potásico sea negativa. Se retira la fase acuosa, y se lava el benceno con solución de bicarbonato sódico al 5%, hasta eliminar el ácido. Se lava con agua, se deseca, y el benceno se concentra en vacío; se obtiene una mezcla aproximada al 6:4 de los isómeros α y β de 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-5, 6-epoxi-3-metilendioxi-16 α -metil-5 α -pregnan-11-ona. Los isómeros se separan por cromatografía sobre Florisil (silicato de magnesio activado, según patente EUA 2.393.625). El isómero α se obtiene por elución con acetona en hexano, seguida de recristalización en una mezcla de benceno y hexano.

La 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-5 α , 6 α -epoxi-3-metilendioxi-16 α -metil-5 α -pregnan-11-ona se disuelve en 300 cc de ácido fórmico al 98-100%, a temperatura ambiente, y se deja reposar 2 1/2 horas. La solución se vierte en agua, y se extrae con cloroformo. La capa cloroformica se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra en vacío. La cristalización en metanol da la 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-5 α -pregnan-3, 6, 11-triona.

Una solución de 8,0 g. de 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-5 α -pregnan-3, 6, 11-triona y 8 ml. de



morfolina en 80 ml. de benceno se somete vigorosamente a reflujo una hora, en presencia de cribas moleculares de Linde contenidas en un extractor de Soxhlet. La solución se enfría y se concentra. Por cristalización en una mezcla de acetato de etilo y éter, se obtiene la 17 α , 20, 20, 21-bis (metilendioxi)-16 α -metil-3-morfolin-5 α , 2-pregnen-6, 11-diona.

Una solución de 2,1 g. de 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-3-morfolin-5 α , 2-pregnen-6, 11-diona y 1,5 ml. de fenilazida en 30 ml. de benceno se somete a reflujo durante la noche, para obtener una mezcla de 1'-fenil- y 3'-fenil-17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-6, 11-dioxi-5 α -pregnan-3, 2-d/3'H-1', 2', 3'-triazol. La solución se concentra en vacío y se cromatografía sobre 100 g. de alúmina lavada con ácido. La elución con cloroformo y acetato de etilo, seguida de cristalización en cloroformo y acetato de etilo, da el 3'-fenilderivado; p.fus. $> 350^{\circ}\text{C}$.; $a_D^{25} + 5$ (c = CHCl_3 1,0); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$, 228 mp, E 10,800.

De conformidad con esta técnica, pero empleando cualquiera de los triazohidrocarburos mencionados en la página 4 se obtienen los correspondientes triazoles 1'- y 3'-sustituídos.

EJEMPLO 29.

Una solución que contiene 3 cc de yoduro de metilo en 10 cc de éter, se añade, agitando, a 300 mg. de magnesio cubiertos con 10 cc de éter. Después de consumirse el magnesio, se añaden 20 cc más de éter. A esta solución se agrega, agitando, en un lapso de diez minutos, otra compues-

301310⁵⁶ M



ta de 2,91 g. del 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-6,11-dioxi-3'-fenil-5 α -pregnan-3,2-d/3'H-1',2',3'-triazol en 40 cc de benceno. La suspensión se sigue agitando media hora más, y se descompone con 40 cc de agua. Después de añadir 100 cc de benceno, se separan las capas, y la acuosa se extracta dos veces con 100 cc de cloroformo. Se reúnen las capas orgánicas, se desecan sobre sulfato sódico, y se concentran en vacío. Por cromatografía sobre sílice gelatinosa y elución con mezclas de éter y éter de petróleo y de éter y cloroformo, se obtiene el 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-6 β -hidroxi-6 α ,16 α -dimetil-11-oxo-3'-fenil-5-pregnan-3,2-d/3'H-1',2',3'-triazol, p.fus. 350-360°C. (desc.); α _D²⁵, + 14 (en cloroformo).

Una solución de cloruro de tionilo en piridina se prepara añadiendo 7,5 cc de cloruro de tionilo recién destilado a 38 cc de piridina anhidra fría como hielo. Esta solución se agrega a gotas a otra agitada de 7,0 g. de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-6 β -hidroxi-6 α ,16 α -dimetil-11-oxo-3'-fenil-5-pregnan-3,2-d/3'H-1',2',3'-triazol en 45 cc de piridina anhidra. La adición se regula de modo que la mezcla reaccionante se mantenga a unos 40°C. La solución se agita 30 minutos más, después de terminar la adición del reactivo; luego se enfría en hielo, y se vierte en 250 cc de agua de hielo. La mezcla se extracta con cloroformo, y la capa cloroformica se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se deseca sobre sulfato sódico, y se concentra en vacío. El producto crudo, disuelto en benceno, se cromatografía sobre gel de sílice. La elución con mezclas de éter de petróleo y

301310 #6



éter, y de éter y cloroformo, da el 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-6, 16 α -dimetil-11-oxo-3'-fenil-5-pregnan-
 β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol, p.fus. 245-254°C.; α $\frac{25}{D}$, + 5
 (en cloroformo); UV λ $\frac{MeOH}{máx}$ 223 m μ , E 11, 200.

5 Una solución de 520 mg. de este producto y 500 mg. de dióxido de selenio en 35 ml. de butanona-dioxolano se tiene tres a cinco horas a reflujo. La solución enfriada se filtra, se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se deseca, y se concentra en vacío. La cristalización en acetato de etilo da el 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-4-hidroxi-6, 16 α -dimetil-11-oxo-3'-fenil-5-pregnan-
 10 β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol, p.fus. 280-300°C. (desc.); α $\frac{25}{D}$, -25 (en cloroformo); UV λ $\frac{MeOH}{máx}$, 228 m μ , E 10, 600.

Una solución de 500 mg. de este producto en 35 ml. de tetrahidrofurano recién destilado en hidruro de litio y aluminio, y otra de 750 mg. de borohidruro sódico en 4 ml. de agua, se purgan seis veces con nitrógeno, y se reúnen seguidamente. Después de agitar 18 horas en nitrógeno a temperatura ordinaria, la solución conjunta se enfría a 0-5°C., y se añade en unos 15 minutos otra saturada de 4,7 g. de fosfato monosódico. La mezcla reaccionante se agita 15 minutos más. La suspensión se concentra en vacío, manteniendo la temperatura a menos de 25°C. hasta que se haya retirado esencialmente el tetrahidrofurano. La suspensión se enfría, se filtra, y se lava con agua hasta neutralidad. El producto es 17 α , 20, 20, 21-bis(metilendioxi)-4-11 β -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-3'-fenil-5-pregnan-
 25 β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol.

Una suspensión de 80 mg. de este producto y 8 cc de ácido fórmico acuoso se calienta 40 minutos en un cono de vapor. La solución resultante se enfría, y se extrae

30

301310



ta con cloroformo. La capa cloroformica se lava con so-
 lución acuosa de bicarbonato sódico, se deseca sobre sul-
 fato sódico, y se concentra en vacío. El concentrado cru-
 do se seca por destilación azeotrópica con benceno, y lue-
 5 go se trata 15 minutos con 0,07 mEq de metóxido sódico en
 1,0 ml. de metanol en agua, para separar posibles ésteres
 de ácido fórmico. Aislado por cromatografía de parti-
 ción, se obtiene el $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\alpha$ -dime-
 til-20-oxo-3'-fenil-4,6-pregnadien- $\beta, 2\text{-}\alpha, 7\text{-}3'$ H-1', 2', 3'-
 10 triazol. Después de neutralizar este producto con áci-
 do acético, la solución se diluye con agua y se extracta
 con cloroformo. La capa cloroformica se deseca sobre sul-
 fato sódico, y se concentra en vacío. El material se
 acetila con anhídrido acético en piridina, y se cromato-
 15 grafía sobre sílice gelatinosa. La columna se eluye con
 mezclas de éter-cloroformo, y se obtiene el 21-acetato
 de $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\alpha$ -dimetil-20-oxo-3'-fenil-
 4,6-pregnadien- $\beta, 2\text{-}\alpha, 7\text{-}3'$ H-1', 2', 3'-triazol, p.fus. 204-
 207°C.; $\alpha_D^{25} + 20$ (en cloroformo); UV $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$, 318 m μ ,
 20 E. 22,500; 263 m μ , E 10,400.

EJEMPLO 32.

El $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\alpha$ -dimetil-20-oxo-
 3'-fenil-4,6-pregnadien- $\beta, 2\text{-}\alpha, 7\text{-}3'$ H-1', 2', 3'-triazol se
 25 trata con una mezcla de 1,5 ml. de piridina y 1,5 ml. de
 piridina y 1,5 ml. de anhídrido acético, y la mezcla se
 deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Los
 disolventes se evaporan en vacío, se añade agua, y el 21-
 acetato de $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi- $6, 16\alpha$ -dimetil-20-oxo-
 3'-fenil-4,6-pregnadien- $\beta, 2\text{-}\alpha, 7\text{-}3'$ H-1', 2', 3'-triazol se

301310



5 retira por filtración. Después de secar, el compuesto se disuelve en cloruro de metileno, se añaden unas gotas de HCl 2,5n, y se concentra la mezcla hasta sequedad. El clorhidrato de 21-acetato de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien-
3, 2-d γ -3'H-1', 2', 3'-triazol resultante es soluble en cloruro de metileno, y se puede cristalizar en acetona.

10 De conformidad con esta técnica, pero añadiendo una cantidad equivalente de ácido sulfúrico, clórico, perclórico, picrico o tricloroacético en vez del clorhídrico, se obtienen los respectivos sulfato, clorato, perclorato, picrato o tricloroacetato.

15 El 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien-3, 2-d γ -3'H-1', 2', 3'-triazol (100 mg.) se disuelve en 1, 2 cc de dimetilformamida. La solución se enfría a 0°C., y se añade 0, 7 cc de cloruro de metansulfonilo. La mezcla se mantiene alrededor de una hora a 0°C.; se añaden 3 cc de agua, y el producto se extrae en 100 cc de cloroformo, se lava con agua, se
20 deseca sobre sulfato sódico, y se concentra hasta sequedad, para obtener el 21-mesilato de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien-3, 2-d γ -3'H-1', 2', 3'-triazol.

25 A una solución de 62 mg. de 21-mesilato de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien-3, 2-d γ -3'H-1', 2', 3'-triazol en 1 ml. de dimetilformamida anhidra recién destilada, se añade suficiente fluoruro potásico para obtener una solución saturada. La mezcla se calienta 20 horas a 110°C. Se añade
30 de agua a la solución enfriada, y el producto se extrae

3 1310

76 JUN



5 en cloroformo, se deseca sobre sulfato sódico, y se evapora hasta sequedad. El producto resultante es una mezcla de 17 α , 21-epoxi-11 β -hidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol y 21-fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol, que se separan por cromatografía de partición o por cromatografía sobre sílice gelatinosa.

10 Se calienta 50 minutos a reflujo una mezcla de 21-mesilato de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol (0,75 g.), cloruro de litio (202 mg.) y dimetilformamida (30 ml.); se concentra en vacío hasta poco volumen, y se trata con
15 agua. El sólido así obtenido se separa por filtración, se recristaliza, y da el 21-cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol.

20 El 21-mesilato de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol se suspende en 5,5 cc de acetona, y se añaden 117 mg. de yoduro sódico. La mezcla se calienta alrededor de una hora a reflujo en nitrógeno, y se enfría luego sobre hielo. Al añadir agua, se forma un precipitado blanco, que se separa por filtración, se lava con agua, y se deseca en vacío, para obtener el 11 β , 17 α , 21-dihidroxi-21-yodo-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2- β -3'H-1', 2', 3'-triazol.
25

30 Este material se disuelve en 5 cc de etanol. Se añaden 500 mg. de bisulfito sódico en 5 cc de agua, y la mezcla se somete una hora a reflujo en nitrógeno. Se agre-

3113106 JUN



gan 10 cc de agua, y el producto se extrae en 100 cc
de cloroformo, se lava con agua, se deseca sobre sulfato
sódico, se concentra hasta sequedad, y da un resi-
duo que se purifica por cromatografía sobre sílice ge-
latinosa. El 11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-
3'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2-d γ -3'H-1', 2', 3'-triazol
así obtenido se cristaliza en acetona-éter.

Se prepara fosfato monoargéntico por reacción
de 32 g., de fosfatotriargéntico con 10 ml. de ácido
fosfórico al 100%, mezclando íntimamente en un balón de
tres bocas y 1 lit. de capacidad. El fosfato monoar-
géntico se lava con dos porciones de éter etílico, que
se retiran por decantación, para eliminar parte del
ácido fosfórico. Se añaden unos 200 ml. de acetonitri-
lo para cubrir el fosfato monoargéntico, y se calienta
la mezcla a temperatura de reflujo. En este momento
se añaden 20 g. de 11 β , 17 α -dihidroxi-21-yodo-6, 16 α -
dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien- β , 2-d γ -3'H-1',
2', 3'-triazol, y la mezcla se somete 75 minutos a re-
flujo en atmósfera de nitrógeno, agitando. La mezcla
reaccionante se enfría luego alrededor de una hora a
temperatura ambiente. Se agregan 200 g. de agua de
hielo, y el acetonitrilo se retira en vacío a menos
de 25°C. Se ajusta el pH de la suspensión acuosa resul-
tante a 6,4, mediante adición de 23 ml. de solución
acuosa saturada de carbonato sódico. Se forma un pre-
cipitado, que se retira por filtración, y se lava con
agua hasta que el líquido no contenga material que absor-
ba luz ultravioleta. El filtrado y el agua de lavado
se reúnen y desecan a baja temperatura, para separar del



5 agua un material sólido. Este se tritura con un total de 770 ml. de metanol en siete porciones. El material insoluble en metanol se separa por filtración. El filtrado se concentra luego en vacío hasta 200 ml., y se pasa por una columna que contiene 60 g. de una resina de intercambio catiónico ("IR-120") en su forma de hidrógeno. La columna se lava con metanol hasta que las aguas de lavado no contengan material que absorba luz ultravioleta. El eluato y las aguas se concentran hasta un volumen de 15 ml., y se añaden 150 ml. de éter. El precipitado que se forma se recupera por filtración, se lava con éter, y se deseca durante unas 16 horas en un desecador, para obtener 21-fosfato monobásico de 11β,17α-dihidroxi-6,16α-dimetil-20-oxo-3'-fenil-4,6-pregnadien-3,2-d7-3'H-1',2',3'-triazol.

Las sales mono- y dialcalimetálicas del 21-fosfato monobásico se obtienen neutralizando el éster con un metóxido de metal alcalino.

====: N O T A :====

20 Se reivindica como objeto de esta patente:
 18.º Procedimiento para la obtención de compuestos antiflogísticos, que comprende poner en contacto una 5α-pregnan-3,6-diona con morfolina para formar la correspondiente 3-morfolin-5α,2-pregnen-6-ona. tratar ésta con triazohidrocarburo para obtener una mezcla de los respectivos 6-oxo-5α-pregnan-3,2-d7-1'H (y 3'H)-1',2',3'-triazoles 1' y 3'-sustituídos, y separar de esa mezcla el 6-oxo-5α-pregnan-3,2-d7-1'H-1',2',3'-triazol

301310

16 JUN 1952



1'-sustituído y el 6-oxo-5 α -pregnan- β ,2- α 7-3'H-1',2',3'-
triazol 3'-sustituído.

2^a.- Procedimiento para la obtención de compues-
tos antiflogísticos, y especialmente de 17 α ,20,20,21-bis
5 (metilendioxi)-16 α -metil-5 α -pregnan-3,6,11-triona, que
comprende poner en contacto 17 α ,21-dihidroxi-16 α -metil-
4-pregnen-3,11,20-triona con formaldehído acuoso y ácido
clorhídrico concentrado, para formar 17 α ,20,20,21-bis
(metilendioxi)-16 α -metil-4-pregnen-3,11-diona; tratar
10 el 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-compuesto con etilen-
glicol y un ácido orgánico enérgico, para formar la 17 α ,
20,20,21-bis(metilendioxi)-3-etilendioxi-16 α -metil-5-
pregnen-11-ona; tratar este producto con ácido perben-
zoico, para obtener 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-5 α ,
15 6 α -epoxi-3-etilendioxi-16 α -metil-5 α -pregnan-11-ona, y
tratar este último compuesto con ácido fórmico, para ob-
tener 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-5 α -
pregnan-3,6,11-triona.

3^a.- Procedimiento para la obtención de compues-
tos antiflogísticos, que comprende hacer reaccionar 17 α ,
20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-5 α -pregnan-3,6,11-
triona con morfolina para formar la 17 α ,20,20,21-bis(me-
tilendioxi)-16 α -metil-3-morfolin-5 α ,2-pregnen-6,11-
diona; tratar este compuesto con fenilazida, para formar
25 una mezcla de 1'-fenil- y 3'-fenil-17 α ,20,20,21-bis(me-
tilendioxi)-16 α -metil-6,11-dioxo-5 α -pregnan- β ,2- α 7-
3'H-1',2',3'-triazol, y separar de esta mezcla el 1'-
fenil-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-6,11-
dioxo-5 α -pregnan- β ,2- α 7-3'H-1',2',3'-triazol y el 3'-
30 fenil-17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-6,11-

301310

6 JUN



dioxo-5 α -pregnan- β ,2-d γ -3'H-1',2',3'-triazol.

4^a.- Procedimiento para la obtención de compues-
tos antiflogísticos, y especialmente de 11 β ,17 α ,21-
trihidroxi-6,16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4,6-pregnadien-
5 β ,2-d γ -3'H-1',2',3'-triazol, el cual comprende la reac-
ción de 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-16 α -metil-6,11-
dioxo-3'-fenil-5 α -pregnen- β ,2-d γ -3'H-1',2',3'-triazol
con yoduro de metilmagnesio, para formar 17 α ,20,20,21-
bis-(metilendioxi)-6 β -hidroxi-6 α ,16 α -dimetil-11-oxo-
10 3'-fenil-5 α -pregnan- β ,2-d γ -3'H-1',2',3'-triazol; la
deshidratación de este compuesto para producir 17 α ,20-
20,21-bis(metilendioxi)-6,16 α -dimetil-11-oxo-3'-fenil-
5-pregnen- β ,2-d γ -3'H-1',2',3'-triazol; la reacción de
este 6,16 α -dimetilcompuesto con dióxido de selenio, pa-
15 ra formar 17 α ,20,20,21-bis(metilendioxi)-4-hidroxi-6,16 α -
dimetil-11-oxo-3'-fenil-5-pregnen- β ,2-d γ -3'H-1',2',3'-
triazol; la reacción de este triazol con hidruro de bo-
ro para formar el correspondiente 11 β -hidroxicompuesto,
y la reacción de este último con ácido orgánico acuoso
20 diluido para formar 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -di-
metil-20-oxo-3'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-d γ -3'H-1',2',
3'-triazol.

5^a.- Procedimiento para la obtención de compues-
tos antiflogísticos, y especialmente de 11 β ,17 α -dihí-
25 droxi-6,16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4,6-pregnadien-
 β ,2-d γ -3'H-1',2',3'-triazol, el cual comprende la reac-
ción de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6,16 α -dimetil-20-oxo-
3'-fenil-4,6-pregnadien- β ,2-d γ -3'H-1',2',3'-triazol con
cloruro de metansulfonilo, para formar el 21-mesilato;
30 la reacción de éste con un yoduro de álcali, para formar

301310



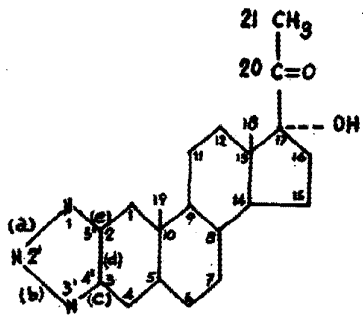
el correspondiente 21-yodoesteroide, y la reacción del último con bisulfito sódico, para formar 11 β , 17 α -dihidroxi-6, 16 α -dimetil-20-oxo-3'-fenil-4, 6-pregnadien-
3, 2-d-3'H-1', 2', 3'-triazol.

5 6^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos antiflogísticos.

Esta memoria consta de diez y siete páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 16 de Junio de 1964

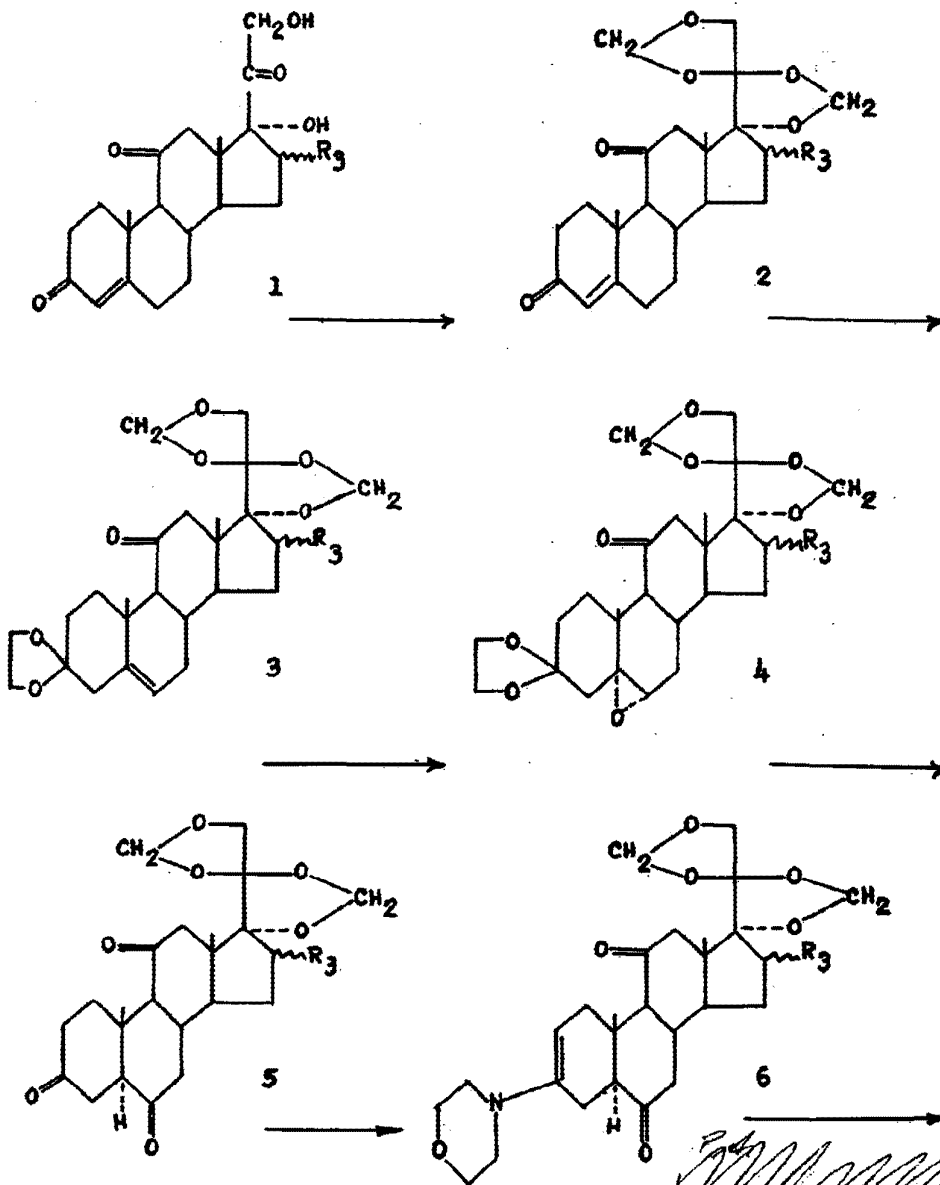
P. A.



FORMULA 1

301310

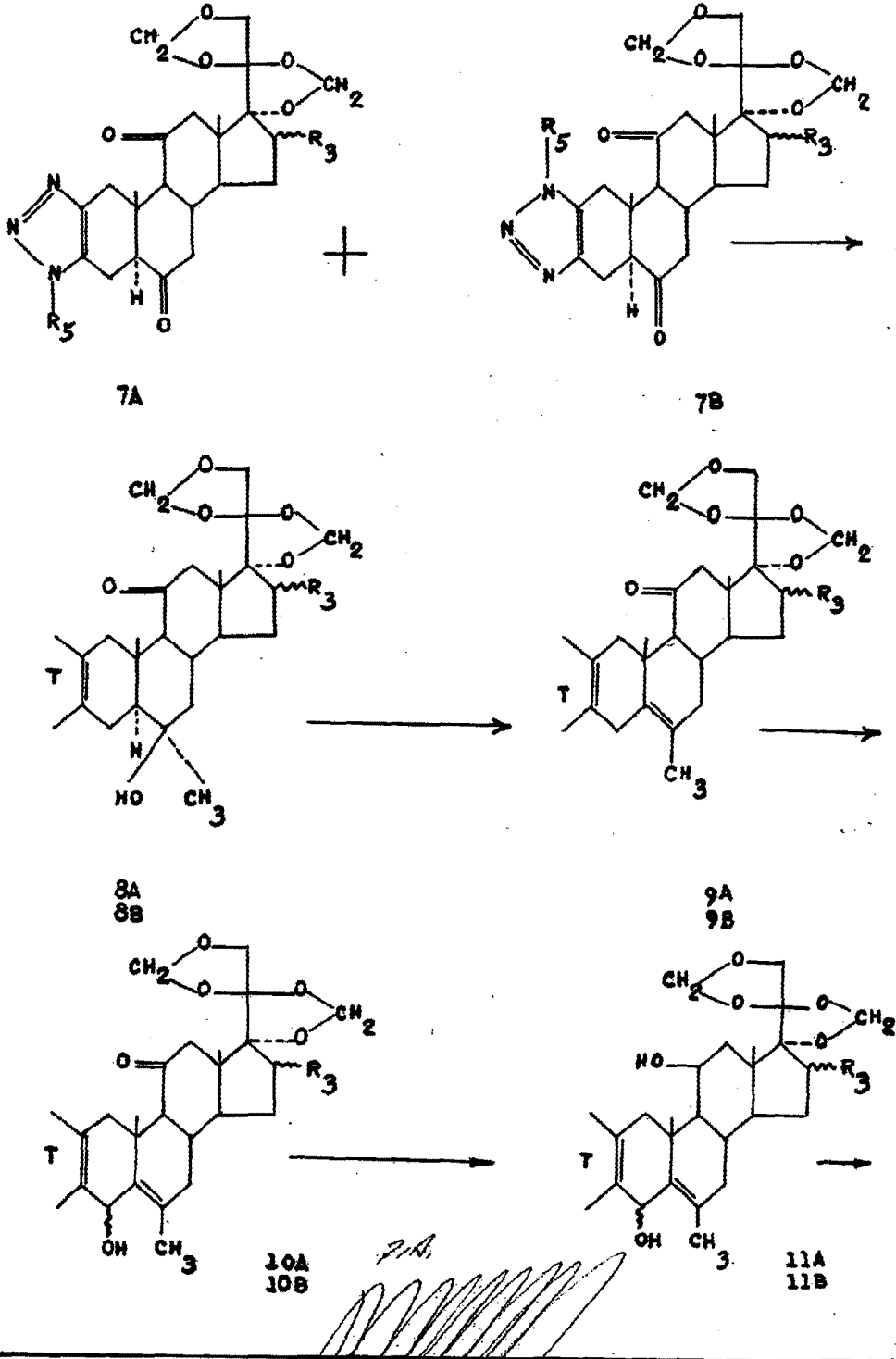
ESQUEMA DE REACCIONES 1



[Handwritten scribbles]

879E

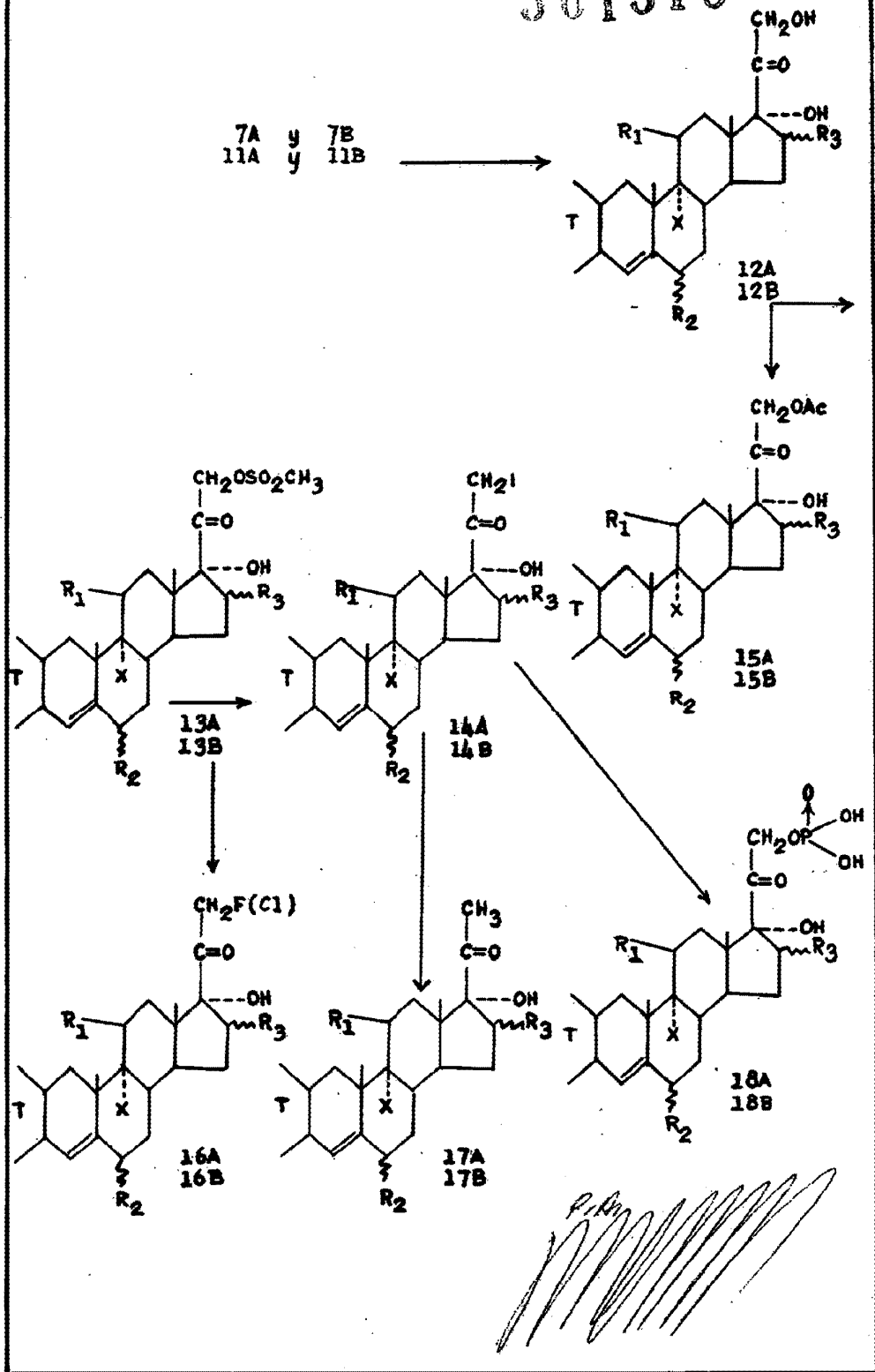
3 1310





301310

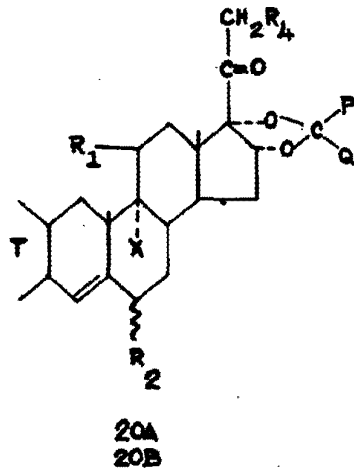
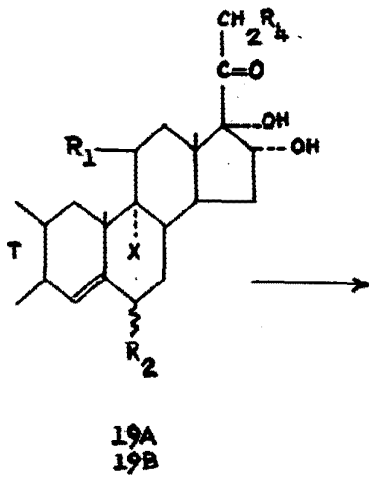
5792





301310

12A, 12B
16A, 16B
17A, 17B
donde $R_3 = H$



P.N.
[Handwritten signature]