

400 163

25



Int. Cl.: C07D

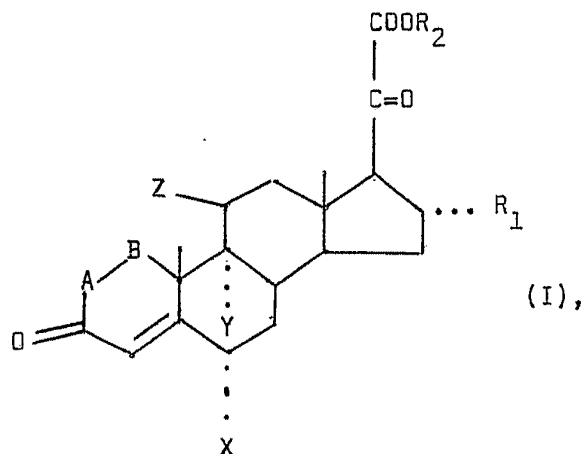
MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en 1 Berlin 65,
Müllerstrasse 170/172 y en 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14 (Alemania); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-
VADOS DE ACIDO PREGNANOICO".

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

.....ooo000ooo.....

El invento concierne a un procedimiento para la
preparación de nuevos derivados de ácido pregnanoico de la
fórmula general I

5





en que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo; Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; Z representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno con peso atómico igual o menor que el de Y;

5 R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido y -A-B- significan las agrupaciones -CH=CH- o -CCl=CH-, o, en caso de que X, Y y R_1 no signifiquen al mismo tiempo átomos de hidrógeno,

10 también representan un grupo -CH₂-CH₂-.

Como un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido, R_2 se debe entender por ejemplo un grupo que posea de 1 a 18 átomos de carbono. Este grupo puede ser alifático o cicloalifático, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido.

15

Como sustituyentes posibles para el grupo R_2 se pueden citar a modo de ejemplo:

grupos alcohilo inferior, tales como por ejemplo los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o ter-butilo;

20

grupos arilo, tales como por ejemplo los grupos fenilo, α -naftilo o β -naftilo;

grupos cicloalcohilo, tales como por ejemplo los grupos ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

25 grupos hidroxilo;

grupos alcohiloxi inferior, tales como por ejemplo los grupos metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi o ter-butiloxi;

400163

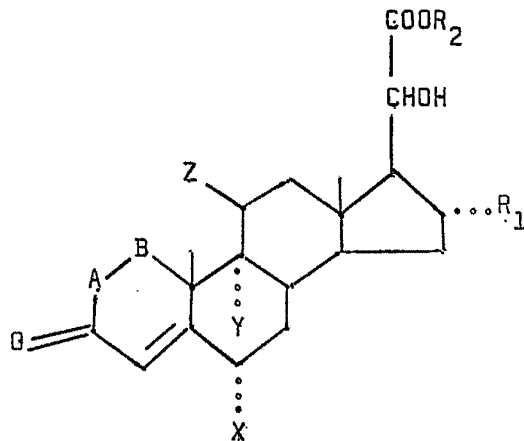
- 4 -

400163



a) porque se oxidan compuestos de la fórmula general II

5



(II),

10

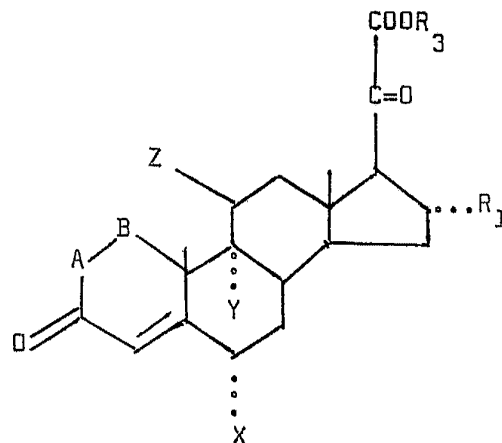
en que -A-B, X, Y, Z, R₁ y R₂ poseen los mismos significados que en la fórmula I y el grupo 20-hidroxi se puede encontrar en posición α ó β , en un disolvente inerte, con óxido de manganeso tetravalente, óxido de plomo tetravalente o acetato de plomo tetravalente, en caso deseado se deshidrogenan los Δ^4 -esteroides de manera de por sí conocida para formar los $\Delta^{1,4}$ -esteroides, se transforman los 2-descloroesteroides de manera de por sí conocida en los 2-cloroesteroides, y se transforman los 9 α -deshalogenoesteroides de manera de por sí conocida en los 9 α -halogenoesteroides, se saponifican en caso deseado los ésteres de la fórmula general I, y se esterifican en caso deseado los ácidos libres de la fórmula general I; o

15

20

b) porque para la preparación de los ésteres de la fórmula general I se hace reaccionar un éster de la fórmula general III

25



(III),



en que -A-B-, X, Y, Z y R_1 poseen los mismos significados que en la fórmula I y R_3 representa un radical alcoholo diferente de R_2 , preferiblemente alcoholo inferior, en presencia de catalizadores básicos, con el alcohol a fin de cuentas deseado.

5 El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante a) se puede llevar a cabo en los disolventes inertes que son utilizados usualmente en la química de los esteroides en el caso de oxidaciones. Disolventes apropiados son por ejemplo: hidrocarburos tales como ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, 10 cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno o clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, dioxano, glicoldimetiléter o anisol, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, 15 metilisobutilcetona o acetofenona o alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o ter-butanol. El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo también en mezclas de los disolventes arriba citados.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la 20 variante a) se puede llevar a cabo con utilización de óxido de manganeso tetravalente, óxido de plomo tetravalente o acetato de plomo tetravalente. Para esta variante de procedimiento, con el fin de lograr elevados rendimientos, se utiliza preferiblemente óxido de manganeso tetravalente activo, tal como 25 es habitual en la química de los esteroides en el caso de reacciones de oxidación.

La realización de la reacción según la variante a)



se efectúa preferiblemente a una temperatura de reacción entre 0°C y 150°C. Así, por ejemplo, es posible oxidar los compuestos de la fórmula general II a la temperatura ambiente o a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5 En el caso de las sustancias de partida de la fórmula general II carece de importancia la configuración del grupo 20-hidroxi para la aptitud del procedimiento del invento para ser puesto en práctica. Por lo tanto, los 20 α -hidroxiesteroides de la fórmula general II, los 20 β -hidroxiesteroides de la fórmula general II, y también las mezclas de los mismos, se pueden transformar de igual modo, con ayuda del procedimiento del invento, en los derivados de ácido pregnanoico de la fórmula general I.

10

Es sorprendente que con los compuestos de la fórmula general II se pueda oxidar los grupos 20-hidroxi con los agentes oxidantes citados para formar el grupo 20-ceto y que en la oxidación de los 11 β ,20-dihidroxi-esteroides de la fórmula general II se oxide selectivamente sólo el grupo 20-hidroxi.

15

La saponificación de los 21-ésteres, que sigue a continuación en caso deseado, se efectúa de acuerdo con métodos de trabajo de por sí conocidos. A modo de ejemplo se citará la saponificación de los ésteres en agua o en alcoholes acuosos en presencia de catalizadores ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido para-toluensulfónico o de catalizadores básicos tales como bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

20

25



La esterificación de los ácidos libres que eventualmente sigue a continuación, se efectúa también de acuerdo con métodos de trabajo de por sí conocidos. Así, se pueden hacer reaccionar los ácidos por ejemplo con diazometano o diazoetano y se obtienen los correspondientes ésteres metílicos o etílicos. Un método susceptible de ser puesto en práctica en general es la reacción de los ácidos con los alcoholes en presencia de carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida o anhídrido de ácido trifluoroacético. Además es posible por ejemplo transformar los ácidos en sus sales de plata y hacer reaccionar éstas con halogenuros de alcohol.

Otro método más consiste en que se transforman los ácidos libres con los correspondientes dimetilformamidoalcoholacetales, en los correspondientes ésteres alcohólicos de ácido. Además se pueden hacer reaccionar los ácidos en presencia de catalizadores fuertemente ácidos, tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido trifluorometilsulfónico o ácido paratoluensulfónico con los alcoholes o ésteres de ácido alcancarboxílico inferior de los alcoholes. Sin embargo, también es posible transformar los ácidos carboxílicos en los cloruros de ácido o anhídridos de ácido y hacer reaccionar éstos con los alcoholes en presencia de catalizadores básicos.

Las sales de los ácidos carboxílicos resultan por ejemplo en la saponificación de los ésteres por medio de catalizadores básicos o en la neutralización de los ácidos me-



dianter carbonatos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino, tales como por ejemplo carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o hidróxido de potasio.

5 El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante b) se lleva a cabo haciendo reaccionar los ésteres de la fórmula general III con el alcohol a fin de cuentas deseado, en presencia de un catalizador básico, preferiblemente anhídrido.

10 En calidad de catalizadores básicos se utilizarán preferiblemente alcoholatos de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de aluminio. Esta variante de reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de reacción entre 0°C y 180°C. En esta reacción se utiliza en exceso el alcohol a
15 fin de cuentas deseado, y preferiblemente se utilizan 10 a 1000 moles de alcohol por cada mol de esteroide. El alcohol puede ser diluido eventualmente con otros disolventes, tales como por ejemplo ésteres, como éter di-n-butílico, tetrahydrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, o disolventes apróticos
20 dipolares, tales como dimetilformamida, N-metilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona o acetonitrilo. Esta variante de reacción se lleva a cabo utilizando por cada mol de esteroide preferiblemente menos de 1 mol de catalizador básico. Especialmente, para la realización de la reacción se
25 utilizan 0,0001 hasta 0,5 moles de catalizador básico por cada mol de esteroide.

En calidad de ésteres de la fórmula III se utilizan



preferiblemente ésteres alcohólicos inferiores, tales como por ejemplo los ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico o butílico de los ácidos pregnanoicos.

Es sorprendente que se puedan hacer reaccionar con alcoholes bajo condiciones suaves los ésteres de la fórmula III en presencia de catalizadores básicos. La variante del procedimiento b) tiene la ventaja de que, partiendo de un éster de ácido pregnanoico obtenido como producto primario se puede preparar de manera sencillísima, sin previa saponificación, los más diferentes ésteres de este ácido pregnanoico.

De acuerdo con el procedimiento según el invento se pueden preparar por ejemplo los siguientes compuestos: los ácidos: ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico, ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico, ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico, ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-6 α ,16 α -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico, ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, ácido 6 α -flúor-9 α ,11 β -dicloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y ácido 6 α ,11 β -diflúor-9 α -cloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, así como los ésteres metílico, etílico, aminoetílico, 2-metoxietílico, propílico, propenílico, 3-hidroxi-propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, sec-butílico, ter-butílico, amílico, isoamílico,



2-metilbutílico, ciclopentílico, hexílico, ciclohexílico, heptílico, bencílico, mentílico, octílico y decílico, de estos ácidos.

5 Los compuestos de la fórmula general I poseen en el caso de administración local una actividad inhibidora de la inflamación que frecuentemente es incluso más intensa que la actividad inhibidora de la inflamación de los 21-hidroxi-esteroides o 21-aciloxi-esteroides que tienen estructura análoga.

10 La actividad inhibidora de la inflamación en el caso de administración local se determina en la oreja de la rata, de acuerdo con el método de Tonelli, del siguiente modo:

15 La sustancia a ensayar es disuelta en un agente excitante o irritante, consistente en 4 partes de piridina, 1 parte de agua destilada, 5 partes de éter y 10 partes de una solución etérea al 4% de aceite crotonico. Con esta solución de ensayo se impregnan tiras de fieltro, que estaban fijadas en los lados interiores de una pinza portaobjetos, y éstas se comprimen bajo ligera presión durante 15 segundos sobre la oreja derecha de ratas macho con un peso de 100 a 160 g. La oreja izquierda permanece sin tratar y sirve como comparación. 20 Tres horas después de la administración, los animales son muertos y a partir de sus orejas se cortan discos de 9 mm de tamaño. La diferencia de pesos entre el disco de la oreja derecha y el disco de la oreja izquierda es una medida del edema formado. 25

Se determina la dosis de sustancia de ensayo, con la



cual no aparece ninguna formación de edema. A partir de esta dosis se determina la actividad relativa de los compuestos en comparación con la actividad de la 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona (=fluocortolona).

5

T A B L A I

Ensayo de oreja de rata

Nr.	Sustancia	Actividad relativa en comparación con la fluocortolona.
10	I Ester metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico	0,6
15	II Ester butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico	1,3
	III Ester metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico	0,8
20	IV Ester isobutílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico	1,2
	V Ester butílico de ácido 6 α ,11 β -diflúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico	1,0
25	VI Ester butílico de ácido 6 α -flúor-9 α ,11 β -dicloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico	2

Se llega a resultados similares si se determina en el hombre la actividad antiflogística local por medio del ensayo de vasoconstricción.

30

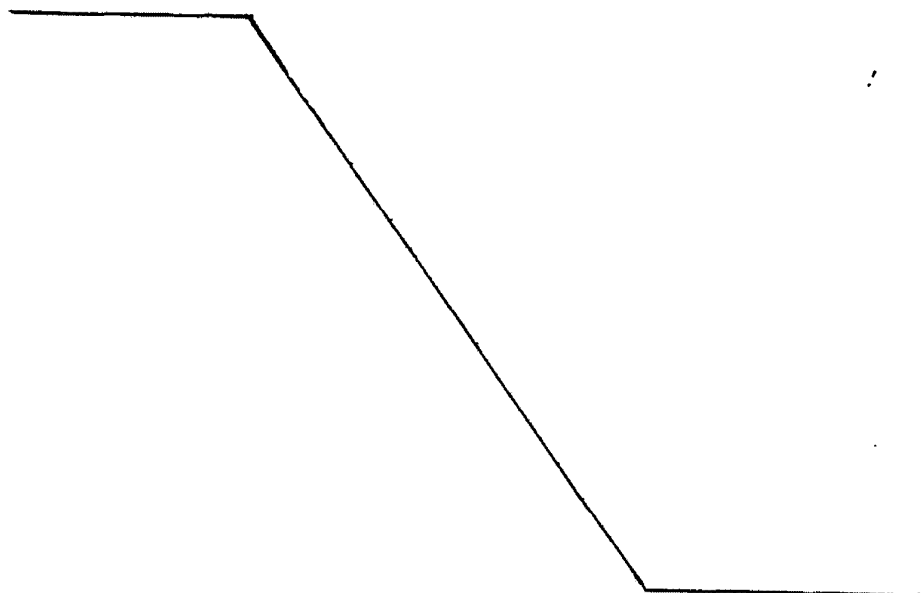
Sobre la espalda de personas de ensayo voluntarias se

25 FEB 1972

- 12 -

400 163

destruye el estrato córneo efectuando 20 veces la operación de aplicar sobre el mismo sitio y arrancar sucesivamente una película de Tesafilm, y produciendo de este modo una hiperemia pronunciada. Dentro de la zona desnudada se aplican sobre campos caracterizados de 4 cm² de tamaño cada vez 50 mg de pomada, que en cada caso contienen 0,1% o 0,01% de la sustancia que ha de ser ensayada o de la sustancia de referencia en una base o vehículo de aceite-agua. 1, 2, 3 y 4 horas después de la aplicación se determina el grado de la vasoconstricción. En este ensayo se utiliza como sustancia comparativa la 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona (= fluocortolona). Tal como es sabido, esta sustancia pertenece a las sustancias inhibidoras de la inflamación más activas que actualmente son usuales en el comercio.



25



- 13 -

400163

T A B L A II

Ensayo de vasoconstricción

Nº	Sustancia	Concentración de corticoide	Observación des- pués de horas				
			1	2	3	4	
5	Compa- rativo	Fluocortolona	0,1 %	5	35	65	100
			0,01 %	0	20	35	50
10	I	Ester butílico de ácido	0,1 %	5	30	60	80
		6 α -flúor-11 β -hidroxi- 3,20-dioxo-16 α -metil- 1,4-pregnadien-21-oico	0,01 %	0	20	30	40
15	II	Ester butílico de ácido	0,1 %	10	40	85	100
		6 α -flúor-11 β -hidroxi- 3,20-dioxo-16 α -metil-1,4- pregnadien-21-oico	0,01 %	10	40	75	80



Además de ello, los compuestos de la fórmula general I muestran sorprendentemente propiedades que jamás se habían observado hasta ahora de acuerdo con el estado conocido de la técnica en corticoides con efecto inhibidor de la inflamación.

En efecto se ha encontrado que los compuestos ensayados son totalmente inactivos por vía sistémica, tal como lo muestran las investigaciones farmacológicas que se describen a continuación.

Ratas SPF, con un peso de 130 a 150 gramos son inyectadas en la pata posterior derecha para producir un foco inflamatorio, con 0,1 ml de una suspensión al 0,5% de *Mycobacterium butyricum* (que se puede adquirir de la firma norteamericana Difko). Antes de la inyección se mide el volumen de las patas de las ratas. 24 horas después de la inyección se mide de nuevo el volumen de las patas con el fin de determinar la magnitud del edema. A continuación se inyectan a las ratas por vía subcutánea diferentes cantidades de la sustancia de ensayo - disueltas en una mezcla de 29% de benzoato de bencilo y 71% de aceite de ricino. Después de otras 24 horas más se determina de nuevo el volumen de las ratas.

Los animales testigo son tratados de igual modo, con la diferencia de que se les inyecta una mezcla, exenta de sustancia de ensayo, de benzoato de bencilo y aceite de ricino.

A partir de los volúmenes de las patas obtenidos se calcula de manera usual el efecto porcentual inhibitorio del edema.



En estos ensayos sirve como sustancia comparativa también la conocida 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20 diona. Este compuesto, en una dosis de 1,0 mg/kg de peso corporal, produce un efecto inhibitorio del edema de aproximadamente 40%. Si estos ensayos se llevan a cabo por ejemplo con 0,3 mg, 1,0 mg, 3,0 mg o 10 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster ciclohexílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster metílico y éster etílico de ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, o ester metílico y éster isobutílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico por kg de peso corporal, se obtiene siempre un efecto inhibitorio del edema de 0%; por lo tanto, estas sustancias no son activas como agentes antiinflamatorios por vía sistémica.

Para la determinación del efecto timolítico, ratas SPF con un peso de 70-110 g son adrenalectomizadas bajo narcosis con éter. 6 animales forman en cada grupo de ensayo, que recibe en cada caso inyectada por vía subcutánea a lo largo de 3 días una cantidad definida de sustancia de ensayo - disuelta en una mezcla de 29% de benzoato de bencilo y 71% de aceite de ricino -. Al cuarto día los animales son muertos



y se determina el peso de su timo. Los animales testigo son tratados de igual modo, pero reciben una mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino sin sustancia de ensayo. A partir de los pesos del timo obtenidos se calcula de manera usual el efecto timolítico porcentual.

Como sustancia comparativa sirva nuevamente la 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, la cual con una dosificación de 1,0 mg/kg de peso corporal produce una timólisis de aproximadamente 35%.

Si se llevan a cabo estos ensayos nuevamente con 0,3 mg, 1,0 mg, 3,0 mg o 10 mg de éster metílico, éster butílico y éster ciclohexílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster metílico y éster etílico de ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, o éster metílico y éster isobutílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico por kg de peso corporal, se obtiene siempre un efecto timolítico de 0%.

El hecho de que los compuestos de la fórmula general I no poseen ningún efecto secundario sistémico se puede comprobar también con ayuda del ensayo de eosinófilos, del ensayo de glicógeno o del ensayo de retención de sodio y potasio.

Dentro del marco del presente invento se han sintetizado por lo tanto compuestos, que por vía tópica poseen una excelente actividad inhibitoria de la inflamación, las cuales



no obstante son inactivas por vía sistémica. Por lo tanto, estos compuestos son eficaces para el tratamiento de inflamaciones cutáneas, pero por razones desconocidas son enteramente inactivas tan pronto como llegan a la circulación sanguínea.

5 Los corticoides utilizados hasta ahora para el tratamiento de inflamaciones cutáneas poseen junto con el efecto tópico también siempre un efecto sistémico. Estos corticoides pueden pasar, incluso en el caso de aplicación tópica a causa de resorción a través de la piel inflamada o a causa de heridas de la piel, al torrente circulatorio, en donde influyen sobre las funciones corporales de modo múltiple como sustancias
10 activas hormonalmente.

 En el caso de los compuestos tópicamente activos pero sistémicamente inactivos del presente invento no existe esta desventaja. Por lo tanto, estos son esencialmente más apropiados que los corticoides conocidos para el tratamiento local de inflamaciones. Por lo tanto, se pueden administrar estas sustancias de modo inocuo incluso a las personas, tales como
15 por ejemplo en el caso de niños de pecho, mujeres embarazadas o diabéticos, en las cuales debería ser evitado el tratamiento tópico con corticoides convencionales en atención al efecto secundario sistémico.
20

 Los nuevos compuestos son apropiados, en combinación con los excipientes usuales en la farmacia galénica, para el
25 tratamiento local de dermatitis por contacto, eczemas de los más diferentes tipos, neurodermatitis, eritrodermia, quemaduras, Pruritus vulvae et ani, Rosácea, Erythematodes cutáneos,

25 FEB 1952

400 163

- 18 -

Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus y enfermedades cutáneas similares.

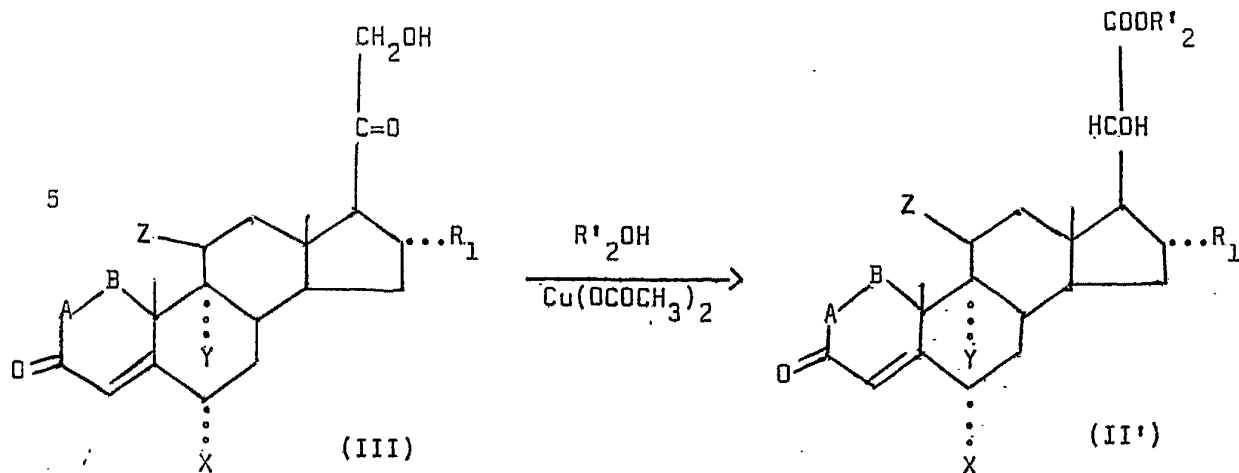
La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de manera usual transformando las sustancias activas, con aditivos apropiados, en la forma de administración deseada, tal como por ejemplo: soluciones, lociones, pomadas, cremas o emplastos. En los medicamentos formulados de este modo la concentración de sustancia activa es dependiente de la forma de administración. En el caso de lociones y pomadas se utiliza preferiblemente una concentración de sustancia activa de desde 0,001% hasta 1%.

Las sustancias tópicamente activas, pero sistémicamente inactivas, no sólo pueden ser utilizadas como medicamentos, sino que son apropiadas en combinación con los excipientes y perfumes usuales también para la preparación de preparados cosméticos.

Los Δ^4 -esteroides, 9 α -deshalogenoesteroides y 2-descloro-esteroides de la fórmula general I son también valiosos productos intermedios. Por medio de los métodos de trabajo de por sí conocidos (por ejemplo por tratamiento de los Δ^4 -esteroides con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, dióxido de selenio, o por fermentación de estos compuestos con microorganismos deshidrogenantes en Δ^1 tales como por ejemplo Bacillus lentus o Anthrobacter simplex) se pueden deshidrogenar los Δ^4 -esteroides para formar los correspondientes $\Delta^{1,4}$ -esteroides, los compuestos 2-descloro pueden ser transformados en los correspondientes compuestos 2-cloro, (esto puede realizarse por ejemplo de acuerdo con los procedimientos que están descritos en la patente belga nº 749.422) y a partir de los 9-deshalógenoesteroides se pueden preparar de manera de por sí conocida los 9 α -halogenoesteroides, asimismo de acuerdo con los procedimientos descritos en la citada patente belga 749.422. Los compuestos de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento no son conocidos, pero se pueden preparar



con facilidad de manera sencilla de acuerdo con el siguiente esquema de fórmulas



en que A-B-, X, Y, Z y R'_1 poseen los mismos significados que en la fórmula II y R'_2 representa un radical alcoholilo. Esta reacción se puede llevar a cabo del siguiente modo:

10

Se disuelve el compuesto III en el alcohol $\text{R}'_2\text{OH}$, se mezcla la solución con acetato de cobre divalente y se la agita durante varios días a la temperatura ambiente. Luego la mezcla es mezclada con amoníaco acuoso, es extraída por ejemplo con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra en vacío. Se obtiene un producto bruto que consiste en una mezcla de los $20\alpha_{\text{F}}$ - y $20\beta_{\text{F}}$ -hidroxies teroides.

15

Esta mezcla puede ser utilizada sin purificación adicional como producto de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento.

20

400 163

- 20 -



Los ésteres de la fórmula general II' pueden ser saponificados con lejía de sosa metanólica para formar los correspondientes ácidos carboxílicos.

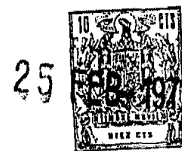
Los siguientes ejemplos sirven para explicar el presente invento.

EJEMPLO 1

a) Una solución de 11,3 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 500 ml de metanol absoluto se mezcla con 3,0 g de acetato de cobre divalente en 500 ml de metanol absoluto. La solución es agitada a la temperatura ambiente durante 170 horas, a continuación es filtrada hasta quedar transparente y es concentrada en vacío. El residuo es mezclado con solución al 10% de hidróxido de amonio y es extraído con cloruro de metileno. La fase orgánica es lavada varias veces con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada en vacío. El residuo es cromatografiado sobre 1,3 kg de gel de sílice. Con 6-7% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 1,40 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 191-192°C.

$[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$ (en cloroformo). UV: $\epsilon_{243} = 15.700$ (en metanol).

Con 8-10% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de recristalizar dos veces en acetona-hexano, 2,9 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-



16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión

128-130°C. $[\alpha]_D^{25} = + 22^\circ$ (en cloroformo).

U.V. : $\xi_{242} = 15.200$ (en metanol).

- 5 b) 2,1 g de una mezcla de éster metílico de ácido 6 α -flúor-
11 β ,20 α_F -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico
y éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β_F -dihidroxi-3-
oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 20
ml de cloruro de metileno, la solución es mezclada con 20
g de óxido de manganeso tetravalente activo ("activo preci-
10 pitado para la síntesis" de la firma Merck AG), y es calen-
tada a ebullición bajo reflujo durante 6 horas. A continua-
ción se separa por filtración del óxido de manganeso tetra-
valente, se concentra por evaporación el filtrado y se re-
cristaliza el residuo en acetona-hexano. Se obtienen 450 mg
15 de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-
16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 182-184°C.

$[\alpha]_D^{25} = + 144^\circ$ (en cloroformo). U.V. : $\xi_{242} = 17.000$ (en metanol).

- 20 c) La solución de 250 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-
11 β ,20 α_F -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico
en 3 ml de cloruro de metileno se mezcla con 2,5 g de óxi-
do de manganeso tetravalente activo y se agita durante 45
minutos a la temperatura ambiente. El óxido de manganeso
tetravalente es eliminado por filtración, el filtrado es

400 163

-22 -



evaporado hasta sequedad y el residuo es recristalizado en acetona-hexano. Se obtienen 145 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregna-
dien-21-oico de punto de fusión 188°C. $[\alpha]_D^{25} = + 147^{\circ}$
5 (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{241} = 16.900$ (en metanol).

d) 4,3 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β -dihidroxi-
3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 50
ml de isopropanol con adición de 50 g de óxido de mangane-
so tetravalente activo. Se agita durante 25 horas a la tem-
10 peratura ambiente y se separa por filtración del óxido de
manganeso tetravalente. Después de concentrar por evapora-
ción el disolvente, se recristaliza el residuo dos veces
con hexano-acetona. Rendimiento: 1,3 g de éster metílico
de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-preg-
15 nadien-21-oico de punto de fusión 189-191°C.

$[\alpha]_D^{25} = + 145^{\circ}$ (en cloroformo). U.V. : $\epsilon_{241} = 17.000$
(en metanol).

EJEMPLO 2

Una solución de 5,0 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-
20 16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 250 ml de metanol abso-
luto se mezcla con 5,0 g de acetato de cobre divalente en 750
ml de metanol absoluto y se agita durante 60 horas a la tempe-
ratura ambiente. El disolvente es evaporado, el residuo es
mezclado con 200 ml de cloruro de metileno y 250 g de óxido de



manganeso tetravalente activo y la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 24 horas. Después de filtración, se concentra y se cromatografía el residuo sobre 250 g de gel de sílice. Con 6-8% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 1,47 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 190-191°C. $[\alpha]_D^{25} = +145^\circ$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{242} = 16.600$ (en metanol).

10

EJEMPLO 3

La solución de 950 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 10 ml de metanol es mezclada con 2 ml de NaOH 2 N y es dejada reposar bajo argón a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución es diluida con 100 ml de agua y es extraída con cloruro de metileno. La fase acuosa se lleva con HCl 1 N a pH 3-4 y se extrae nuevamente con cloruro de metileno. El extracto es secado con sulfato de sodio y es concentrado en vacío a 20°C. El producto bruto es recogido en un poco de acetato de etilo y es llevado a cristalización a -30°C. Rendimiento: 238 mg de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 228-230°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +195^\circ$ (en piridina). U.V.: $\epsilon_{242} = 16.400$ (en metanol).

20

400 163

- 24 -



EJEMPLO 4

- 5 a) 6,0 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregna-
dien-3,20-diona son dejados reposar en 180 ml de n-butanol
durante 8 días con 1,6 g de acetato de cobre divalente. El
tratamiento se lleva a cabo de modo análogo al Ejemplo 1a.
El producto bruto es cromatografiado sobre 350 g de gel
de sílice. Con 9-11% de acetona-cloruro de metileno se ob-
tienen, después de la recristalización en acetona-hexano,
960 mg de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidro
10 xi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fu-
sión 144-145°C. $[\alpha]_D^{25} = + 3,4^\circ$ (en cloroformo)
U.V.: $\epsilon_{241} = 15.700$ (en metanol). Con 11-13% de acetona-
cloruro de metileno se eluyen 1,9 g de una mezcla de éster
butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -
15 metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster butílico de ácido
6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-
21-oico. Con 13-15% de acetona-cloruro de metileno se ob-
tienen, después de la recristalización en acetona-hexano,
1,71 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dih
20 droxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de
fusión 176-177°C. $[\alpha]_D^{25} = + 12^\circ$ (en cloroformo).
U.V.: $\epsilon_{242} = 15.800$.
- 25 b) 3,0 g de una mezcla de éster butílico de ácido 6 α -flúor-
11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico
y éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-
oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar



con óxido de manganeso tetravalente bajo las condiciones indicadas en el Ejemplo 1b. El producto bruto es cromatografiado sobre 125 g de gel de sílice. Con 8-10% de acetona-hexano se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 1,02 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 187-188°C. $[\alpha]_D^{25} = + 141^\circ$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{242} = 17.100$ (en metanol).

EJEMPLO 5

10 a) Una mezcla de 8,2 g de 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, 200 ml de isobutanol y 4,1 g de acetato de cobre divalente es calentada durante 53 horas sobre el baño de vapor de agua y es tratada tal como se describe en el Ejemplo 1a. El producto bruto es 15 cromatografiado sobre 400 g de gel de sílice. Con 6-7% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 1,00 g de éster isobutílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,20 α -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 189°C. 20 $[\alpha]_D^{25} = + 48^\circ$ (en dioxano). U.V.: $\epsilon_{238} = 15.000$ (en metanol).

Con 8-10% de cloruro de metileno-acetona se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 2,1 g de éster isobutílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,20 β -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico 25 de punto de fusión 215-216°C. $[\alpha]_D^{25} = + 39^\circ$ (en dioxano).

400 163

- 26 -



U.V.: $\xi_{238} = 14.800$ (en metanol).

b) 4,25 g de una mezcla de éster isobutílico de ácido 6 α -
 flúor-9 α -cloro-11 β ,20 α_F -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-
 pregnadien-21-oico y éster isobutílico de ácido 6 α -flúor-
 5 9 α -cloro-11 β ,20 β_F -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-
 21-oico son disueltos en 40 ml de cloruro de metileno y
 son mezclados con 100 g de óxido de manganeso tetravalente
 activo. Después de agitar durante 6 horas se separa por
 filtración del óxido de manganeso tetravalente. Después de
 10 evaporar el disolvente y de recristalizar dos veces en ace-
 tona-hexano se obtienen 2,14 g de éster isobutílico de áci-
 do 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-
 pregnadien-21-oico de punto de fusión 206-208°C.

15 $[\alpha]_D^{25} = + 149^\circ$ (en dioxano). U.V.: $\xi_{237} = 16.800$ (en meta-
 nol).

EJEMPLO 6

a) 16,0 g de 6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-preg-
 nadien-3,20-diona, 8 g de acetato de cobre divalente y
 1.000 ml de metanol son hechos reaccionar, tratados y cro-
 20 matografiados tal como se describe en el Ejemplo 5a. Con
 6-8% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después
 de una única recristalización en acetona-hexano, 1,1 g de
 éster metílico de ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β ,20 α_F -dihidroxi-
 3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión
 25 174°C. $[\alpha]_D^{25} = + 21^\circ$ (en dioxano). U.V.: $\xi_{238} = 16.400$ (en



metanol). Con 9-11% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 5,3 g de éster metílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,20\beta$ -F-dihidroxi-3-oxo- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 236°C . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17^{\circ}$ (en dioxano).U.V.: $\epsilon_{236} = 16.900$ (en metanol).

b) 12,1 g de una mezcla de éster metílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,20\alpha$ -F-dihidroxi-3-oxo- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster metílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,20\beta$ -F-dihidroxi-3-oxo- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 200 ml de acetona, 200 ml de cloruro de metileno y 350 g de óxido de manganeso tetravalente activo. Después de agitar durante 3 horas se separa por filtración del óxido de manganeso tetravalente, se evapora el disolvente y se recristaliza el producto bruto dos veces en acetona-hexano. Se obtienen 5,1 g de éster metílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi-3,20-dioxo- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión $207-208^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +128^{\circ}$ (en dioxano).U.V.: $\epsilon_{236} = 17.100$ (en metanol).

EJEMPLO 7

a) 16,0 g de 6α -fluor-2-cloro- $11\beta,21$ -dihidroxi- 16α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son calentados a ebullición bajo reflujo durante 50 horas con 8,0 g de acetato de cobre divalente en 800 ml de metanol. La mezcla de reacción es tra-

400 163 - 28 -



tada tal como se describe en el Ejemplo 1a. El producto bruto es cromatografiado sobre 1,2 kg de gel de sílice. Con 8-9% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 550 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 230-232°C.

5
10
 $[\alpha]_D^{25} = -1,4^\circ$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{250} = 14.800$ (en metanol). Con 10-13% de acetona-cloruro de metileno se eluyen 10,5 g de una mezcla de éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-1,4-pregnadien-21-oico y de éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-1,4-pregnadien-21-oico en forma de aceite incoloro y viscoso.

15
Con 13-14% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 1,12 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 211-212°C.

$[\alpha]_D^{25} = -13^\circ$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{250} = 14.800$ (en metanol).

20
25
b) 10,5 g de una mezcla de éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 60 ml de cloruro de metileno y son oxidados a la temperatura ambiente con 150 g de óxido de manganeso tetravalente activo. Después de separar por filtración el óxido de manganeso tetravalente y de evaporar el disolvente, el producto bruto es recris-



talizado dos veces en acetona-hexano. Se obtienen 1,08 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 208°C. $[\alpha]_D^{25} = + 108^\circ$ (en dioxano).

5 U.V.: $\epsilon_{250} = 15.300$ (en metanol).

EJEMPLO 8

a) 5,0 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregna-
dien-3,20-diona son mezclados con 250 ml de isopropanol
y 2,5 g de acetato de cobre divalente. La mezcla es pue-
10 ta en ebullición bajo reflujo durante 6 horas y es trata-
da tal como se describe en el Ejemplo 1a. El producto bru-
to es cromatografiado sobre 250 g de gel de sílice.

Con 7-9% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, des-
pués de la recristalización en acetona hexano, 309 mg de
15 éster isopropílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α -dihidroxi-
3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión
183-184°C. $[\alpha]_D^{25} = + 8,5^\circ$ (en cloroformo).

U.V.: $\epsilon_{242} = 15.400$ (en metanol). Con 10-12% de acetona-
cloruro de metileno se obtienen, después de la recrista-
lización en hexano-acetona, 459 mg de éster isopropílico
20 de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-
pregnadien-21-oico de punto de fusión 182-183°C.

$[\alpha]_D^{25} = + 19^\circ$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{243} = 15.500$ (en me-
tanol).

400163

- 30 -



b) Una mezcla de éster isopropílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-
dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster
isopropílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-
16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico es oxidada bajo las con-
5 diciones indicadas en el Ejemplo 1b. Después de la recris-
talización en hexano-acetona se obtienen 1,78 g de éster
isopropílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-
16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 219-220°C.
 $[\alpha]_D^{25} = + 140^{\circ}$ (en cloroformo).

10 EJEMPLO 9

a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1a,
pero con alcohol isoamílico en calidad de disolvente, se
obtienen a partir de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-
1,4-pregnadien-3,20-diona, una mezcla de éster isoamílico
15 de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-
pregnadien-21-oico y éster isoamílico de ácido 6 α -flúor-
11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-1,4-pregnadien-21-oico.

b) 9,9 g de la mezcla así obtenida son transformados, bajo
las condiciones indicadas en el Ejemplo 1b, en 4,0 g de és-
20 ter isoamílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-
16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 189-190°C.
 $[\alpha]_D^{25} = + 134^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 10

a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1a,



pero con ter-butanol en calidad de disolvente, a partir de 20 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtienen 9,8 g de una mezcla de éster ter-butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y de éster ter-butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

b) La mezcla así obtenida es transformada, tal como se describe en el Ejemplo 1b, en éster ter-butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Rendimiento: 3,16 g (en hexano-acetona). Punto de fusión: 175-176°C. $[\alpha]_D^{25} = +127^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 11

a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1a, pero con etanol en calidad de disolvente, a partir de 8,6 g de 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, se obtienen 6,1 g de una mezcla de éster etílico de ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster etílico de ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

b) 4,3 g de la mezcla así obtenida son transformados, tal como se describe en el Ejemplo 1b, en éster etílico de ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico. El producto bruto es recristalizado dos veces en hexano-

400163

- 32 -



acetona y proporciona 1,02 g de producto puro de punto de fusión 205-206°C. $[\alpha]_D^{25} = +126^{\circ}$ (en dioxano).

EJEMPLO 12

5 a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 4a, a partir de 6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtiene una mezcla de éster butílico de ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β ,20 α -F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster butílico de ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β ,20 β -F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-
10 pregnadien-21-oico.

b) La mezcla así obtenida es transformada, tal como se describe en el Ejemplo 4b, en éster butílico de ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

15

EJEMPLO 13

a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1a, a partir de 16,0 g de 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtienen 15,4 g de una mezcla de éster metílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,20 α -F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster metílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,20 β -F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

20

b) 12,9 g de la mezcla así obtenida son transformados, tal como



se describe en el Ejemplo 1b, en 5,40 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 226-228°C. $[\alpha]_D^{25} = +154^\circ$ (en dioxano).

5 EJEMPLO 14

a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 4a, a partir de 8,0 g de 6 α -flúor-9-cloro-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, se obtiene una mezcla de éster butílico de ácido 6 α -flúor-9-cloro-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster butílico de ácido 6 α -flúor-9-cloro-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

b) 5,3 g de la mezcla así obtenida son transformados, tal como se describe en el Ejemplo 4b, en 1,11 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 181-182°C. $[\alpha]_D^{25} = 148^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 15

a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1a, pero con ciclohexanol en calidad de disolvente, a partir de 11 β ,21-dihidroxi-6 α ,16 α -dimetil-1,4-pregnadien-3,20-diona, se obtiene una mezcla de éster ciclohexílico de ácido 11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-6 α ,16 α -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico y éster ciclohexílico de ácido 11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-6 α ,16 α -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico.

400 163

- 34 -



b) La mezcla así obtenida es transformada, tal como se describe en el Ejemplo 1b, en éster ciclohexílico de ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-6 α ,16 α -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 16

5 a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1a, a partir de 19,8 g de 6 α -flúor-9 α ,11 β -dicloro-21-hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, después de recristalización en acetona-hexano, se obtienen 12,3 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-9 α ,11 β -dicloro-20 β -hidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión
10 217-219°C.

b) El producto así obtenido es transformado, tal como se describe en el Ejemplo 1b, en 6,4 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-9 α ,11 β -dicloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión
15 218-220°C.

$$[\alpha]_D^{25} = + 165^\circ \text{ (en dioxano).}$$

EJEMPLO 17

a) Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1a, a partir de 18,1 g de 6 α ,11 β -diflúor-9 α -cloro-21-hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, después de recristalización en hexano-acetona, se obtienen 12,1 g de éster metílico de ácido 6 α ,11 β -diflúor-9 α -cloro-20 β -hidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión
20 246-247°C.



- b) El producto así obtenido es transformado, tal como se describe en el Ejemplo 1b, en 4,5 g de éster metílico de ácido 6 α ,11 β -difluor-9 α -cloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 238-239°C. $[\alpha]_D^{25} = 136^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 18

Composición para una pomada:

- 0,01 % de éster metílico de ácido 6 α -fluor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.
- 10 2,50 % de hexaclorofenato de Allercur, reducido a tamaño de micras, tamaño de partículas aproximadamente 8 μ (Allercur = marca comercial registrada del 1-para-clorobencil-2-pirrolidil-metil-bencimidazol)
- 15 6,00 % de Hostaphat KW 340 (R) (éster terciario de ácido D-fosfórico y alcohol céreo-tetraglicoléter).
- 0,10 % de ácido sórbico
- 10,00 % de aceite neutro (Migloyol 812 (R))
- 3,50 % de alcohol estearílico
- 1,50 % de lanolina, anhidra DAB 6
- 20 76,39 % de agua desalificada.

EJEMPLO 19

Composición de una pomada:

- 0,01 g de éster butílico de ácido 6 α -fluor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.
- 25 4,00 g de cera blanca DAB 6
- 5,00 g de lanolina anhidra DAB 6
- 20,00 g de vaselina, blanca DAB 6
- 25,00 g de Amphocerin K "Dehydag"

400 163

- 36 -



14,97 g de aceite de parafina, líquido DAB 6
30,00 g de agua desalificada
0,02 g de aceite de perfume Crematest Nº 6.580 "Dragee"

EJEMPLO 20

5 Composición de gotas oculares o colirios (oleosos) :

100 mg de éster isobutílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 100 ml de aceite de ricino.

10 La solución, después de añadirse 200 mg de cloramfenicol (o de otro agente bacteriostático) es filtrado de modo estéril y es cargada de modo aséptico.

EJEMPLO 21

Composición de gotas para los oídos:

15 100 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 1,2-propilén-glicol/alcohol etílico (9:1). A la solución completada a 100 ml se añaden luego 200 mg de cloramfenicol.

EJEMPLO 22

20 50 mg de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico-se disuelven en 3 ml de cloruro de metileno y se mezclan con 3 ml de solución etérea de diazometano. Después de 10 minutos se añade gota a gota ácido acético, hasta que desaparece la coloración de amarillo y se evapora el disolvente en vacío. El residuo se recristaliza en



acetona-hexano. Rendimiento: 38 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 189-190°C.

EJEMPLO 23:

5 500 mg de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -
metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 100 ml de éter
absoluto, son mezclados con 7 ml de butanol y 1,5 ml de dicit-
clohexilcarbodiimida. Después de agitar durante 18 horas a la
temperatura ambiente se filtra con succión de la dicitclohexilu-
10 rea separada. El filtrado es concentrado y el producto bruto
es cromatografiado sobre gel de sílice. Con 9-11% de acetona-
hexano, después de la recristalización en acetona-hexano, se
obtienen 256 mg de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-
3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión
15 185-187°C.

EJEMPLO 24

5,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidro-
xi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos
en 300 ml de etanol absoluto y son mezclados con 250 mg de
20 ter-butolato de potasio. La mezcla es puesta en ebullición
bajo reflujo durante una hora bajo argón. El producto de
reacción es precipitado con ácido acético al 1% y el precipi-
tado es filtrado con succión. El producto bruto cristalino es
recogido en 100 ml de cloruro de metileno, es lavado con so-
25 lución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La solución



es secada con sulfato de sodio y es liberada del disolvente en vacío. Por recristalización del producto bruto en acetona-hexano se obtienen 2,20 g de éster etílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 183°C. $[\alpha]_D^{25} = + 143^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 25

Se disuelven 5,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 180 ml de alcohol isopropílico anhidro y se agregan 150 mg de ter-butolato de potasio. La solución es calentada a ebullición bajo argón durante 19 horas. El producto de reacción es precipitado con 3 litros de agua helada, que contiene 2 ml de ácido acético glacial. El precipitado es filtrado, es recogido en 100 ml de cloruro de metileno y la fase orgánica es lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Se seca la solución con sulfato de sodio, se cromatografía el producto bruto, después de evaporar el disolvente, sobre 500 g de gel de sílice con acetona-hexano y después de recristalización en hexano-acetona se obtienen 1,72 g de éster isopropílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 223°C. $[\alpha]_D^{25} = + 140^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 26

1,0 g de éster metílico de ácido 6 α ,11 β -diflúor-9-cloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos



en 50 ml de n-butanol y son mezclados bajo argón con 60 mg de ter-butolato de potasio. Se agita durante 1 hora a 30°C, se diluye con 100 ml de cloruro de metileno y se lava con 50 ml de ácido acético al 1%. La fase orgánica es lavada con
5 agua y es secada con sulfato de sodio. El producto bruto es cromatografiado sobre 300 g de gel de sílice con hexano-acetona y, después de recristalización en acetona-hexano, se obtienen 615 mg de éster butílico de ácido 6 α ,11 β -difluor-9-cloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto
10 de fusión 152°C. $[\alpha]_D^{25} = +135^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 27

5,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar con n-propanol y tratados tal como se describe en
15 el Ejemplo 24. Después de la recristalización en acetona-hexano se obtienen 2,07 g de éster propílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 180°C. $[\alpha]_D^{25} = 140^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 28

20 A una solución de 4,6 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 300 ml de sec-butanol se añaden 400 mg de ter-butolato de potasio. Se calienta durante 18 horas bajo argón a 80°C, se diluye con 300 ml de cloruro de metileno y se lava la solu-
25 ción sucesivamente con ácido acético al 1% y con agua. Después

400163

- 40 -



de secar con sulfato de sodio y de evaporar el disolvente, el producto bruto es recristalizado dos veces en acetona-hexano. Se obtienen 1,35 g de éster sec-butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 211°C. $[\alpha]_D^{25} = + 138^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 29

5,0 g de éster isobutílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 250 ml de isopentanol y son mezclados con 250 mg de ter-butilato de potasio. La solución es calentada a 100°C bajo argón durante 1 hora. Se diluye con el mismo volumen de cloruro de metileno, se lava con ácido acético al 1% y con agua, se seca la solución orgánica con sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación en vacío. El producto bruto es cromatografiado sobre 500 g de gel de sílice con hexano-acetona y es recristalizado en acetona-hexano. Se obtienen 1,92 g de éster isopentílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 192°C. $[\alpha]_D^{25} = + 135^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 30

9,9 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 250 ml de isopentanol y son mezclados con 200 mg de isopropilato de aluminio. La mezcla es calentada a 100°C



durante 8 horas bajo argón, es diluida con 250 ml de cloruro de metileno, es lavada con ácido acético al 1% y con agua. La solución es secada con sulfato de sodio y es liberada en vacío de los disolventes. Después de recrystalizar el producto
5 bruto dos veces en acetona-hexano se obtienen 4,0 g de éster isopentílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 191 $^{\circ}$ C.
 $[\alpha]_D^{25} = + 134^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 31

10 A una solución de 1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 100 ml de metanol absoluto se añaden 100 mg de terbutilato de potasio y la mezcla se pone en ebullición a reflujo durante 1 hora bajo argón. Se precipita con una cantidad
15 10 veces mayor de agua helada, se filtra con succión el precipitado, se le recoge en cloruro de metileno y se lava la solución con ácido acético al 1%, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Después del secado con sulfato de sodio se libera del disolvente en vacío y se recrystaliza el
20 producto bruto en acetona-hexano. Se obtienen 570 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 190 $^{\circ}$ C.
 $[\alpha]_D^{25} = + 145^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 32

25 4,8 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-

400163

- 42 -



3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 150 ml de isobutanol y son mezclados con 250 mg de ter-butolato de potasio. Se calienta bajo argón durante 18 horas a 90°C y se trata tal como se describe en el Ejemplo 29. El producto
5 bruto es recristalizado dos veces en acetona-hexano. Se obtienen 1,60 g de éster isobutílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 200°C. $[\alpha]_D^{25} = +130^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 33

10 1,8 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-9 α ,11 β -dicloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 110 ml de n-butanol y son mezclados con 200 mg de ter-butolato de potasio. Se calienta durante 1 hora bajo argón a 100°C y se trata tal como se describe en el Ejemplo 29. Se cro-
15 matografía el producto bruto sobre 250 g de gel de sílice con acetona-hexano. Se obtienen 1,54 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-9 α ,11 β -dicloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, el cual, recristalizado en acetona-hexano, funde a 147°C. $[\alpha]_D^{25} = +165^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 34

20 A una solución de 100 mg de sodio en 100 mg de n-decanol se añaden 5,0 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. La mezcla de reacción es calentada durante 28 horas a 100°C, es mezclada
25 con 300 ml de cloruro de metileno, es lavada con ácido acéti-

co al 1%, solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Después del secado con sulfato de sodio, se separan por destilación primero el cloruro de metileno en vacío y luego el decanol en alto vacío. El producto bruto se cromatografía sobre 5 500 ml de gel de sílice con acetona-hexano y se obtienen 3,9 g de éster decílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, que después de la recristalización en acetona-hexano funde a 93,5°C. $[\alpha]_D^{25} = +117^\circ$ (en cloroformo).

10 EJEMPLO 35

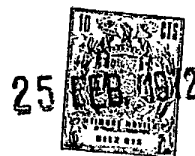
700 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en caliente en 60 ml de n-butanol y después del enfriamiento son mezclados con 20 mg de ter-butolato de potasio. 15 La solución es agitada a la temperatura ambiente bajo argón durante 2 horas, es diluída con cloruro de metileno y es tratada ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo 29. En la cromatografía sobre 250 g de gel de sílice se obtienen con acetona-hexano 610 mg de éster butílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-20 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Después de la recristalización en acetona-hexano se obtienen 465 mg, que funden con descomposición a 180,8°C. $[\alpha]_D^{25} = 150^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 36

25 1,8 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-

400163

- 44 -



5 16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 30 ml de 2-propen-1-ol, 10 mg de hidroquinona y 100 mg de ter-butilato de potasio y son calentados a 100°C durante 18 horas bajo argón. Se trata tal como se indica en el Ejemplo 31 y se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice con acetona-hexano y se obtienen 1,2 g de éster 2'-propenílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Después de recristalizar una única vez en acetona-hexano quedan 340 mg, que funden a 159°C. $[\alpha]_D^{25} = + 142^\circ$ (en cloroformo).

10

EJEMPLO 37

1,2 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, 50 ml de etilenglicolmonometiléter y 100 mg de ter-butilato de potasio son calentados durante 5 horas a 100°C. Se trata tal como se indica en el Ejemplo 31. La cromatografía sobre 250 g de gel de sílice con acetona-hexano proporciona 730 mg de éster 2'-metoxietílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico; después de una única recristalización en acetona-hexano se obtienen 169 mg, que funden a 134°C. $[\alpha]_D^{25} = + 135^\circ$ (en cloroformo).

20

EJEMPLO 38

5,0 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 30 ml de octanol y 250 mg de ter-butilato de potasio y son calentados a 100°C durante 48 horas.

25



5 El producto de reacción es tratado tal como se describe en el Ejemplo 29 y se obtienen 3,9 g de éster octílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de aceite viscoso. $[\alpha]_D^{25} = + 124^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 39

10 1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 20 ml de 2-propin-1-ol y 100 mg de ter-butilato de potasio y son agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas.

15 Se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el Ejemplo 25, y se obtienen 280 mg de éster 2'-propinílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 179-182°C. $[\alpha]_D^{25} = + 152^\circ$ (en cloroformo).

EJEMPLO 40

20 4,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 70 ml de alcohol bencílico y 100 mg de ter-butilato de potasio y son calentados a 100°C bajo argón durante 28 horas.

Se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el Ejemplo 29, y se obtienen 810 mg de éster bencílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 213°C. $[\alpha]_D^{25} = + 127^\circ$ (en cloroformo).



EJEMPLO 41

1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 15 ml de (-)-2-metil-1-butanol y 25 mg de ter-butilato de potasio y son calentados a 100°C durante 25 horas.

Se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el Ejemplo 29, y se obtienen 240 mg de éster 2'-metil-butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 177°C. $[\alpha]_D^{25} = + 132^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 42

1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 25 ml de 1,3-propandiol anhidro y 100 mg de ter-butilato de potasio y son calentados a 100°C durante 3 horas.

Se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el Ejemplo 25, y se obtienen 510 mg de éster 3'-hidroxipropílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de aceite viscoso. $[\alpha]_D^{25} = + 120^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 43

1,0 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 10 g de mentol y 100 mg de ter-butilato de potasio y



son calentados a 120°C durante 18 horas.

A continuación se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava la fase en cloruro de metileno y se la concentra en vacío. El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con hexano-acetona y se obtienen 730 mg de éster mentílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de polvo amorfo. $[\alpha]_D^{25} = + 86^\circ$ (en cloroformo).

10 EJEMPLO 44

1,0 g de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 200 ml de éter absoluto, y la solución es mezclada con 14 ml de etanol y 3,0 ml de dicitclohexilcarbodiimida.

15 Se agita la mezcla de reacción durante 18 horas a la temperatura ambiente, se filtra, se concentra el filtrado en vacío y se purifica el producto bruto por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con hexano-acetona. Se obtienen 620 mg de éster etílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 20 182-183°C.

EJEMPLO 45

25 a) 16,0 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con hexanol bajo las condiciones que se describen en el Ejemplo 1a, y se obtiene



una mezcla de éster hexílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster hexílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

- 5 b) 2,5 g de la mezcla así obtenida son oxidados y tratados tal como se describe en el Ejemplo 1b y se obtienen 1,8 g de éster hexílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de aceite. $[\alpha]_D^{25} = + 135^\circ$ (en cloroformo).

10 EJEMPLO 46

- a) 10,5 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con ciclohexanol bajo las condiciones descritas en el Ejemplo 1a, y se obtiene una mezcla de éster ciclohexílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,21 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster ciclohexílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,21 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

- 15
20 b) 5,1 g de esta mezcla son oxidados tal como se describe en el Ejemplo 1b, y se obtienen 1,35 g de éster ciclohexílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 258-260°C. $[\alpha]_D^{25} = + 130^\circ$ (en dioxano).

EJEMPLO 47

- a) 12,0 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-



3,20-diona son hechos reaccionar con decanol bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo la y se obtiene una mezcla de éster decílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster decílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

b) 4,8 g de la mezcla así obtenida son oxidados y tratados bajo las condiciones descritas en el Ejemplo lb.

Se obtienen 1,82 g de éster decílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 89-90°C. $[\alpha]_D^{25} = + 117^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 48

a) Una solución de 5,0 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,20-diona en 250 ml de butanol se mezcla con 5,0 g de acetato de cobre divalente en 750 ml de butanol y se agita durante 60 horas a la temperatura ambiente. Luego se concentra la mezcla de reacción en vacío hasta sequedad y se obtiene una mezcla de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico y de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico.

b) La mezcla así obtenida es mezclada sin purificación adicional con 200 ml de cloruro de metileno y 250 g de óxido de manganeso



tetraivalente activo y se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. Luego se separa por filtración el óxido de manganeso tetraivalente, se lava la fase orgánica con agua, con ácido clorhídrico diluido, y con agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra en vacío. Se obtienen 2,63 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico en forma de producto bruto,

c) 2,00 g del producto bruto así obtenido son mezclados con 3,00 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona y 60 ml de benceno absoluto y la mezcla es calentada bajo reflujo durante 24 horas. Luego se deja enfriar la mezcla de reacción, se la filtra y se la concentra en vacío hasta sequedad. El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice por medio de un gradiente de hexano y acetona, y proporciona 584 mg de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 145,5°C.

EJEMPLO 49

1,0 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de cloruro de metileno, son mezclados con 2 g de N-clorosuccinimida y 2 ml de cloruro de hidrógeno y son mantenidos durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con cloroformo el producto separado y la fase en cloroformo



se concentra en vacío hasta sequedad.

El residuo es disuelto en 10 ml de piridina, se calienta la solución a 60°C durante 2 horas y luego se vierte en ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase en cloroformo y se concentra en vacío. El producto bruto es cromatografiado sobre 100 g de gel de sílice por medio de gradiente de hexano y acetona, y después de recristalización en acetona y hexano se obtienen 385 mg de éster metílico de ácido 6 α -flúor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 208°C.

EJEMPLO 50

- a) 3,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezclados con 5,0 ml de dimetilformamida, 1 ml de piridina y 1,5 ml de cloruro de ácido metansulfónico y se calientan a 80°C bajo argón durante una hora. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua helada acidificada, se filtra el producto separado, se le lava con agua, se le seca en vacío a 60°C y se obtienen 2,15 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-21-oico en forma de producto bruto.
- b) Una mezcla de 1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-21-oico, 40 ml de dioxano, 10 ml de agua, 4,0 g de N-clorosuccinimida y 4 ml de ácido perclórico al 70% es agitada a la temperatura ambiente durante una hora.



Después se vierte la mezcla de reacción en solución acuosa de sulfito de sodio, se filtra el producto separado, se le lava con agua y se le seca a 60°C en vacío. El producto bruto así obtenido es purificado por cromatografía sobre gel de sílice y se obtienen 360 mg de éster butílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 180,5°C.

EJEMPLD 51

a) 2,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico se mezclan con 50 ml de butanol y 2,5 g de acetato de potasio y se calienta la mezcla durante 2 horas bajo reflujo.

Luego, la mezcla se mezcla, después de enfriamiento, con 100 ml de cloroformo, la fase en cloroformo se lava con agua y se concentra en vacío hasta sequedad. Se obtienen 1,62 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-9,11 β -epoxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de producto bruto.

b) El producto bruto obtenido es incorporado en una mezcla, enfriada a -50°C, de 5,0 ml de dimetilformamida y 5,0 ml de ácido fluorhídrico anhidro y se mantiene durante 4 días a la temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla en 500 ml de solución acuosa al 10% de bicarbonato de potasio, se extrae con cloruro de metileno, se concentra en vacío



la fase en cloruro de metileno, y se purifica el residuo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice.

Se obtienen 380 mg de éster butílico de ácido 6 α ,9 α -difluóor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 52

0,5 g de éster butílico de ácido 6 α -fluóor-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-21-oico se añaden a una mezcla enfriada a -50°C de 1,0 ml de ácido fluorhídrico anhidro, 1,5 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de cloruro de metileno, se mezcla la mezcla con 2,0 g de N-clorosuccinimida y se deja reposar durante 16 horas a 0°C. Se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el Ejemplo 51b, y se obtienen 116 mg de éster butílico de ácido 6 α ,11 β -difluóor-9 α -cloro-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 151°C.

EJEMPLO 53

3,0 g de éster metílico de ácido 6 α -fluóor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar con n-pentanol en las condiciones indicadas en el Ejemplo 24. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona-hexano y es recristalizado en acetona-hexano.

Rendimiento: 2,06 g de éster pentílico de ácido 6 α -fluóor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 152-153°C. $[\alpha]_D^{25} = +132^\circ$ (en cloroformo).

UV : $\epsilon_{242} = 16.900$ (en metanol).



1972

EJEMPLO 54

1,5 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar con alcohol neopentílico en las condiciones indicadas en el Ejemplo 24. El producto bruto es cromatografiado y recristalizado en acetona-hexano.

5

Rendimiento: 608 mg de éster neopentílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 187-189°C. $[\alpha]_D^{25} = +128^{\circ}$ (en cloroformo). UV : $\epsilon_{242} = 16.900$ (en metanol).

10

EJEMPLO 55

2,0 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar con ciclopropilmetanol en las condiciones indicadas en el Ejemplo 24. El producto bruto es cromatografiado y recristalizado en acetona-hexano.

15

Rendimiento: 1,54 g de éster ciclopropilmetílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 192-193°C. $[\alpha]_D^{25} = +139^{\circ}$ (en cloroformo).

20

EJEMPLO 56

1,0 g de éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar con (+)-2-metil-butan-1-ol en las condiciones indicadas en el Ejemplo 41. Rendimiento: 488 mg de éster (+)-2'-metil-but-1'-ílico 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregna-

25



1972

dien-21-oico de punto de fusión 177°C. $[\alpha]_D^{25} = + 136^a$ (en cloroformo).

EJEMPLO 57

- 5 a) 107,0 g de 9 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 2 litros de ácido acético glacial y son mezclados con 10,0 g de acetato de zinc que contiene agua de cristalización. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 4 horas y a continuación se precipita con 10 litros de agua helada. El precipitado es separado por filtración y recogido en cloruro de metileno, que después de ello es lavado con agua a neutralidad. Se seca el disolvente sobre sulfato de sodio anhidro y se le evapora en vacío. Se obtienen 112,0 g de una mezcla de 9 α -flúor-11 β ,20-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al y 9 α -fluor-11 β -hidroxi-20-acetoxi-3-oxo-16 α -metil-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al en forma de aceite muy viscoso.
- 10
- 15
- 20 b) 108,0 g de la mezcla anterior son disueltos en 3 litros de metanol y son mezclados con una solución de 15,0 g de hidróxido de potasio en 30 ml de agua. Se calienta a reflujo bajo argón durante 1 1/2 horas y a continuación se separa el metanol por destilación en vacío. El residuo es recogido en 2 litros de agua y 2 litros de cloruro de metileno y para la ulterior purificación la fase acuosa es extraída repetidamente con cloruro de metileno. La solución acuosa se
- 25



acidifica con ácido sulfúrico 4 N y se extrae de nuevo varias veces con cloruro de metileno, que a continuación es secado sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente en vacío se obtienen 52,0 g de una mezcla de ácido 9 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y ácido 9 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de torta cristalina sólida.

c) 36,0 g de la mezcla de ácidos que se acaba de describir son mezclados con 200 ml de metanol y enfriados a 0°C. Se agrega en porciones una solución etérea de diazometano en 1 litro de éter, que se había obtenido a partir de 30 g de nitrosometilurea por descomposición con solución al 40% de hidróxido de potasio. La mezcla es conservada a la temperatura ambiente durante una hora más. Se filtra con succión el disolvente en vacío, después de que hubo sido destruido cuidadosamente el exceso de diazometano mediante 5 ml de ácido acético glacial. El residuo es recogido en cloruro de metileno y la solución es lavada repetidamente con agua. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y el producto bruto se cromatografía sobre 750 g de gel de sílice. 6-9% de cloruro de metileno-acetona eluyen 2,1 g de éster metílico de ácido 9 α -flúor-11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Recristalizando en acetona-hexano se obtienen 1,22 g con un punto de fusión de 199,3°C. $[\alpha]_D^{25} = + 2,8^{\circ}$ (en cloroformo). 10-12% de cloruro de metileno-acetona eluyen 23,8 g de una mezcla del compuesto 20 α y del compuesto 20 β . 13-14% de cloruro de metileno-acetona eluyen 1,19 g de éster



metílico de ácido 9 α -flúor-11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. El producto bruto es recristalizado en acetona-hexano. Se obtienen 794 mg de punto de fusión 206,5°C. $[\alpha]_D^{25} = + 23^\circ$ (en cloroformo).

- 5 d) 18,3 g de una mezcla del compuesto 20 α y del compuesto 20 β son oxidados con óxido de manganeso tetravalente activo en las condiciones descritas en el Ejemplo 1b. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con un gradiente de acetona-hexano y es recristalizado en acetona-hexano. Se obtienen 8,52 g de éster metílico de ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 216-217°C. $[\alpha]_D^{25} = + 144^\circ$ (en cloroformo). UV : $\xi_{239} = 16.300$.

EJEMPLO 58

- 15 1,87 g de éster metílico de ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico son transformados, en las condiciones descritas en el Ejemplo 26, en el éster butílico de ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico. Rendimiento: 430 mg de punto de fusión 162-164°C.
- 20 $[\alpha]_D = + 139^\circ$ (en cloroformo). UV : $\xi_{239} = 16.300$.

EJEMPLO 59

- En las condiciones descritas en el Ejemplo 57 a-d se transforman 25,0 g de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en el éster metílico de ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico. Rendimiento 5,7 g.
- 25



EJEMPLO 60

5,7 g de éster metílico de ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico son transesterificados con etanol en las condiciones indicadas en el Ejemplo 24. Se obtienen 2,09 g de éster etílico de ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 188-189°C. $[\alpha]_D^{25} = +175^\circ$ (en cloroformo). UV : $\epsilon_{243} = 15.700$ (en metanol).

EJEMPLO 61

a) En las condiciones indicadas en el Ejemplo 4a se hacen reaccionar 20,0 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-4-pregnen-3,20-diona y se obtienen 15,3 g de una mezcla de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α_F -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico y de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β_F -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico y 300 mg de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 α_F -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico de punto de fusión 94°C (en cloruro de metileno-diisopropiléter), $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ$ (en cloroformo), UV : $\epsilon_{237} = 15.000$ (en metanol), así como 2,8 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,20 β_F -dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico de punto de fusión 139°C (en acetona-hexano). $[\alpha]_D^{25} = +65^\circ$ (en cloroformo). UV : $\epsilon_{237} = 14.900$ (en metanol).

b) 15,3 g de la mezcla así obtenida son hechos reaccionar con óxido de manganeso tetravalente en las condiciones indicadas en el Ejemplo 1b. El producto bruto es cromatografiado. Con



9-10% de acetona-hexano se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 4,08 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico de punto de fusión 188,0°C. $[\alpha]_D^{25} = + 176^\circ$ (en cloroformo)
5 U.V. : $\epsilon_{236} = 16.100$ (en metanol).

EJEMPLO 62

a) En las condiciones indicadas en el Ejemplo 4a, a partir de 7,0 g de 11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtienen 5,8 g de una mezcla de éster butílico
10 de ácido 11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster butílico de ácido 11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, así como los compuestos puros: 230 mg de éster butílico de ácido 11 β ,20 α _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión
15 166,3°C (en cloruro de metileno-diisopropiléter) $[\alpha]_D^{25} = + 2,7^\circ$ (en cloroformo), UV : $\epsilon_{244} = 14.800$ (en metanol) y 880 mg de ester butílico de ácido 11 β ,20 β _F-dihidroxi-3-oxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 177,7°C (en acetona-hexano): $[\alpha]_D^{25} = + 12,7^\circ$ (en cloroformo).
20 UV: $\epsilon_{244} = 14.900$ (en metanol).

b) 5,8 g de la mezcla así obtenida son hechos reaccionar con óxido de manganeso tetraavalante en las condiciones indicadas en el Ejemplo 1b. El producto bruto es cromatografiado.
25 Con 9-10% de acetona-hexano se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 2,88 g de éster butílico



de ácido 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 149,8 $^{\circ}$ C $[\alpha]_D^{25} = + 151^{\circ}$ (en cloroformo). UV : $\epsilon_{243} = 15.900$ (en metanol).

EJEMPLO 63

5 En las condiciones indicadas en el Ejemplo 3 se saponifican 1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico. El producto bruto es recogido en un poco de acetato de etilo y es llevado a cristalización a -30 $^{\circ}$ C. Rendimiento: 453 mg de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico de
10 punto de fusión 206-209 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25} = + 184^{\circ}$ (en piridina). UV: $\epsilon_{236} = 14.000$ (en metanol).

EJEMPLO 64

15 390 mg de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico se disuelven en 50 ml de metanol y se mezclan con 10 ml de lejía de potasa metanólica 1/10 N. El disolvente es evaporado ampliamente en vacío y el residuo es mezclado con 100 ml de éter. La sal sódica de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico precipitada es filtrada con succión y secada en vacío.
20 Rendimiento: 374 mg.

EJEMPLO 65

1,0 g de éster metílico de ácido 6 α ,11 β -diflúor-9 α -cloro-16 α -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico son sa-



ponificados en las condiciones indicadas en el Ejemplo 3. El producto bruto es recristalizado en acetato de etilo a la temperatura ambiente. Se obtienen 380 mg de ácido 6 α ,11 β -difluor-9 α -cloro-16 α -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 269,5°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +154^\circ$ (en piridina). UV: $\epsilon_{236} = 15.800$.

EJEMPLO 66

750 mg de éster metílico de ácido 6 α -fluor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar, en las condiciones indicadas en el Ejemplo 24, con 30 ml de propanol y 50 mg de ter-butilato de potasio. Después de la recristalización en cloruro de metileno-diisopropiléter se obtienen 351 mg de éster propílico de ácido 6 α -fluor-2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 167,1°C. $[\alpha]_D^{25} = +107^\circ$ (en cloroformo). UV.: $\epsilon_{205} = 7.940$; $\epsilon_{249} = 15.600$ (en metanol).

EJEMPLO 67

1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -fluor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar con (+)-mentol en las condiciones indicadas en el Ejemplo 43. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. Con 12-14% de acetona-hexano se obtienen, después de la recristalización en cloruro de metileno-diisopropiléter, 293 mg de éster (+)-mentílico de ácido 6 α -fluor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 127-140°C.



$[\alpha]_D^{25} = + 116^\circ$ (en cloroformo). UV: $\epsilon_{241} = 16.200$ (en metanol).

EJEMPLO 68

1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-
3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccio-
5 nar con (-)-(1R)- mentol en las condiciones indicadas en el
Ejemplo 43. El producto bruto es cromatografiado. Con 13-16%
de acetona-hexano se obtienen, después de la recristalización
en cloruro de metileno-diisopropiléter, 522 mg de éster (1R)-
10 mentílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-
1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 136,8°C. $[\alpha]_D^{25} =$
+ 77° (en cloroformo). UV: $\epsilon_{241} = 15.500$ (en metanol).

EJEMPLO 69

1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-
15 3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 20
ml de tolueno, son mezclados con 10 g de (-)-(1S)-borneol y
100 mg de ter-butylato de potasio y son calentados a 110°C duran-
te 20 horas. A continuación se concentra en vacío, se disuelve
el residuo en cloruro de metileno, se lava con solución saturada
20 de bicarbonato de sodio y con agua y se concentra en vacío. El
producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con ace-
tona-hexano y es recristalizado en cloruro de metileno-diiso-
propiléter. Se obtienen 464 mg de éster (1S)-bornílico de áci-
do 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-
25 21-oico de punto de fusión 227,9°C (con descomposición).



$[\alpha]_D^{25} = + 109^\circ$ (en cloroformo). UV: $\epsilon_{242} = 16.900$ (en metanol).

EJEMPLO 70

1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccionar con (+)-isoborneol en las condiciones indicadas en el Ejemplo 69. El producto bruto es cromatografiado con acetona-hexano. Después de la recristalización en acetona-hexano- se obtienen 98 mg de éster (+)-isobornílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 218,7 $^\circ$ C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = + 64^\circ$ (en cloroformo). UV: $\epsilon_{242} = 16.600$ (en metanol).

EJEMPLO 71

1,0 g de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 40 ml de tetrahidrofurano, son mezclados con 1 ml de dimetilformamido-dineg-pentilacetal y 1 ml de (+)-(S)-2-butanol y son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 16 días. A continuación se diluye con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico diluído, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, y se concentra en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona-hexano y es recristalizado en cloruro de metileno-diisopropiléter. Se obtienen 115 mg de éster (R)-2-butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 214,4 $^\circ$ C. $[\alpha]_D^{25} = + 130^\circ$ (en cloroformo). UV: $\epsilon_{241} = 16.100$ (en metanol).



EJEMPLO 72

Se disuelven 1,0 g de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 15 ml de dimetilformamida y se hace reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo 71, con 0,7 g de dimetilformamido-dineopentilacetal y 1 ml de (-)-(R)-2-butanol. El producto bruto es recristalizado en cloruro de metileno-diisopropiléter. Se obtienen 51 mg de éster (S)-2-butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 215,8°C.

10 $[\alpha]_D^{25} = + 118^\circ$ (en cloroformo). UV: $\epsilon_{241} = 14.500$.

EJEMPLO 73

1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 10 ml de (+)-(S)-2-octanol, son mezclados con 100 mg de terbutilato de potasio y son calentados a 90°C durante 10 minutos. El octanol es separado por destilación en vacío, el residuo es recogido en cloruro de metileno, y es lavado con solución de bicarbonato de sodio y con agua, y es concentrado en vacío. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona-hexano y es recristalizado en cloruro de metileno-diisopropiléter. Se obtienen 305 mg de éster (S)-2-octílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 132,1°C. $[\alpha]_D^{25} = + 127^\circ$ (en cloroformo). UV: $\epsilon_{241} = 16.800$ (en metanol).

15

20



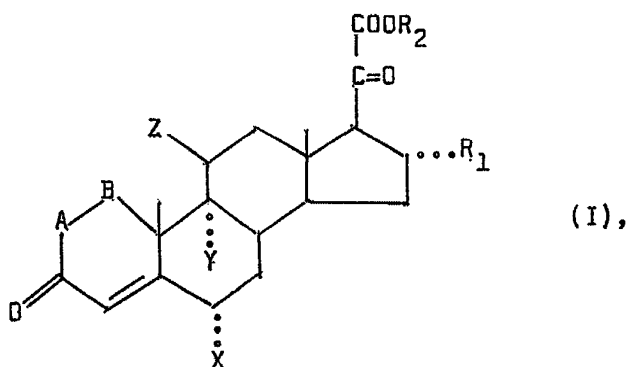
EJEMPLO 74

1,0 g de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-
 3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos reaccio-
 nar, tal como se describe en el Ejemplo 73, con 10 ml de
 5 (-)-(R)-2-octanol y 100 mg de ter-butolato de potasio. El pro-
 ducto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice con acetona-
 hexano. Después de la recristalización en cloruro de metileno-
 diisopropiléter se obtienen 326 mg de éster (R)-2-octílico de
 ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-
 10 21-oico de punto de fusión 102,4°C; $[\alpha]_D^{25} = +120^{\circ}$ (en cloro-
 formo); UV: $\epsilon_{241} 16.800$ (en metanol).

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

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

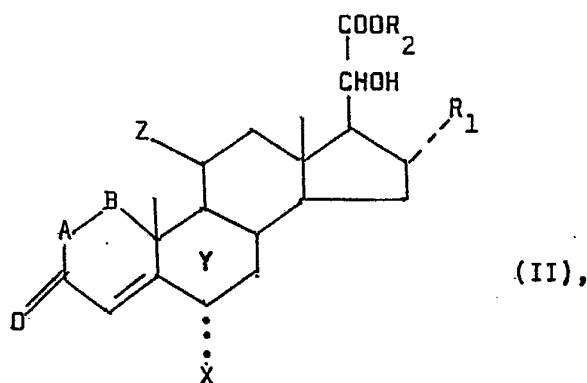
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos de-
 rivados de ácido pregnanoico de la fórmula general I
 15



20



en que X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo; Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; Z representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno con un peso atómico igual o menor que el de Y; R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido y -A-B- representan las agrupaciones -CH=CH- o -CCl=CH- o, en caso de que X, Y y R₁ no signifiquen al mismo tiempo átomos de hidrógeno, también representan un grupo -CH₂-CH₂-, caracterizado porque a) se oxida un compuesto de la fórmula general II



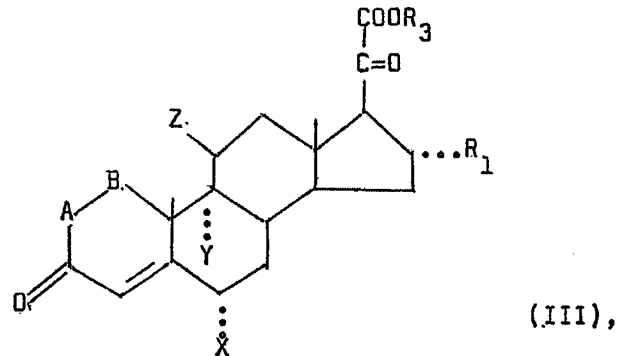
15

en que -A-B-, X, Y, Z, R₁ y R₂ poseen los mismos significados que en la fórmula I y el grupo 20-hidroxi puede estar en posición α ó β , en un disolvente inerte con óxido de manganeso tetravalente, óxido de plomo tetravalente o acetato de plomo tetravalente, en caso deseado se deshidrogenan los Δ^4 -esteroides de manera de por sí conocida para formar los $\Delta^{1,4}$ -esteroides, se transforman los 2-descloroesteroides de manera de por sí conocida en los 2-cloroesteroides, y se transforman los 9α -deshalogenoesteroides de manera de por sí conocida en los

25



9 α -halogenoesteroides se saponifican en caso deseado los ésteres de la fórmula general I, y se esterifican en caso deseado los ácidos libres de la fórmula general I, o porque b) para la preparación de los ésteres de la fórmula general I, se hace reaccionar un éster de la fórmula general III



10

en que -A-B-, X, Y, Z y R₁ poseen los mismos significados que en la fórmula I, y R₃ representa un radical diferente de R₂, preferiblemente alcohol inferior, en presencia de catalizadores básicos, con el alcohol a fin de cuentas deseado.

15

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO PREGNANICO.

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

Madrid, 25 de Febrero de 1.972

CARLOS FERNANDEZ CANDELA

PP.
Carlos Fernandez Candela

CV