

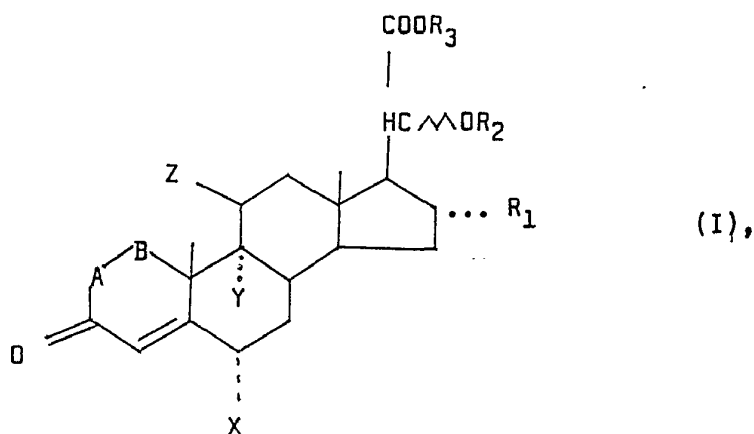
407265

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
lidad alemana, domiciliada en l BERLIN  
65, Müllerstrasse 170-172 y en 4619 BERG  
KAMEN Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por:  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE  
VOS DERIVADOS DE ACIDO PREGNANICO".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la prepa-  
ración de nuevos derivados de ácido pregnánico de la fórmula ge-  
neral I

5



con el sustituyente  $OR_2$  en posición  $\alpha_F$  ó  $\beta_F$ , en donde -A-B- sig-

407265



nifica las agrupaciones  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{CCl}=\text{CH}-$ ,  
 $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  
 $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo,  
 $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado  
5 eventualmente sustituido, o  $R_2$  y  $R_3$  significan conjuntamente un  
grupo dialcohilmetileno o cicloalcohilideno,  
X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un gru  
po metilo,  
Y significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y  
10 Z significa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno con peso ató  
mico igual o menor que el de Y, y en donde al menos uno de los  
grupos X, Y o  $R_1$  representa un sustituyente diferente de hidró  
geno.

Como un átomo de halógeno X o Z debe entenderse prefe  
15 riblemente un átomo de flúor o de cloro, y como un átomo de ha  
lógeno Y debe entenderse preferiblemente un átomo de flúor, cl  
oro o bromo.

Como grupos acilo  $R_2$  entran en consideración los radi  
cales ácidos que se derivan de ácidos fisiológicamente compati  
bles. Acidos apropiados son por ejemplo ácidos carboxílicos or  
20 gánicos con hasta 15 átomos de carbono. Los ácidos pueden tam  
bién ser insaturados, ramificados, polivalentes o estar sustitui  
dos de manera usual, por ejemplo, por grupos hidroxilo, oxo o ami  
no o átomos de halógeno. También son apropiados ácidos cicloali  
fáticos, aromáticos, aromático-alifáticos mixtos o heterocíclici  
cos, que también pueden estar sustituidos de manera apropiada.  
25 Tales ácidos son, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, áci

407265



5 do propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido undecílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido ter-butilacético, ácido fenilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido oleico, ácido láctico, ácido monocloroacético, dicloroacético y tricloroacético, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacético, piperidinoacético y morfolinoacético, ácido succínico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido nicotínico, etc.

10 Grupos acilo  $R_2$  especialmente preferidos son radicales de ácido alcanocarboxílico con 1 a 8 átomos de carbono y el radical benzoilo.

15 Como un radical hidrocarbonado  $R_3$  eventualmente sustituido debe entenderse por ejemplo un grupo que posee 1 a 18 átomos de carbono. Este grupo puede ser alifático o cicloalifático, saturado o insaturado, y estar sustituido o no sustituido.

En calidad de sustituyentes posibles para el grupo  $R_3$  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,  $\alpha$ -naftilo o  $\beta$ -naftilo;

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

grupos hidroxilo;

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

grupos carboxilo y sus sales de sodio y potasio,



407265

grupos amino y sus sales; o grupos mono- o di-(alcohol inferior)-amino, tales como por ejemplo los grupos metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino o butilamino y sus sales.

5 En calidad de sales de los grupos amino, mono-(alcohol inferior)-amino o di-(alcohol inferior)-amino entran en consideración preferiblemente los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, oxalatos, maleatos o tartratos de estos grupos.

10 En calidad de grupos  $R_3$  se pueden citar a modo de ejemplo:

los grupos metilo, carboximetilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-carboxietilo, propilo, alilo, ciclopropilo, isopropilo, 3-hidroxipropilo, propinilo, 3-aminopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, butilo-(2), pentilo, isopentilo, ter-pentilo, pentilo-(2), ciclo-  
15 pentilo, hexilo, ciclohexilo, ciclohex-2-enilo, ciclopentilmetilo, heptilo, bencilo, 2-feniletilo, octilo, bornilo, isobornilo, mentilo, decilo, 3-fenil-propilo, 3-fenil-prop-2-enilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo y octadecilo.

20 Preferiblemente, como el radical hidrocarbonado  $R_3$  eventualmente sustituido debe entenderse un grupo que posea 1 a 12 átomos de carbono.

25 Como grupos dialcoholmetileno  $R_2$  y  $R_3$  deben entenderse los grupos en los cuales los radicales alcohol poseen 1 a 4 átomos de carbono. En calidad de grupos dialcoholmetileno se pueden citar a modo de ejemplo: el grupo 2,2-propilideno, el grupo 2,2-butilideno, el grupo 2,2-pentilideno, el grupo 3,3-pentilideno o el grupo 2,2-hexilideno. Como grupos cicloalcoholideno  $R_2$  y  $R_3$



407265

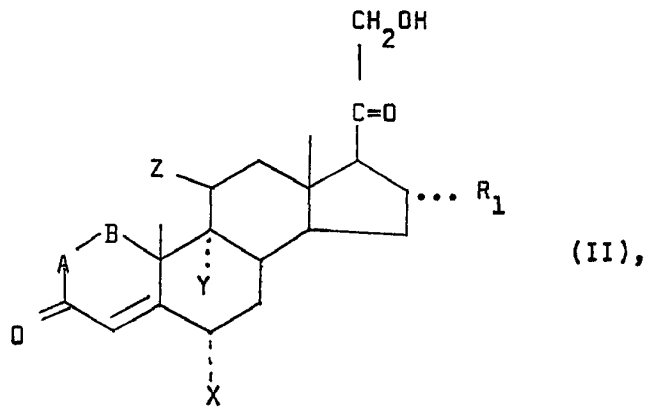
deben entenderse preferiblemente el radical ciclopentilideno o ciclohexilideno.

El procedimiento para la preparación de los derivados de ácido pregnánico de la fórmula general I está caracterizado porque

5

a) se hacen reaccionar 21-hidroxiesteroides de la fórmula general II

10

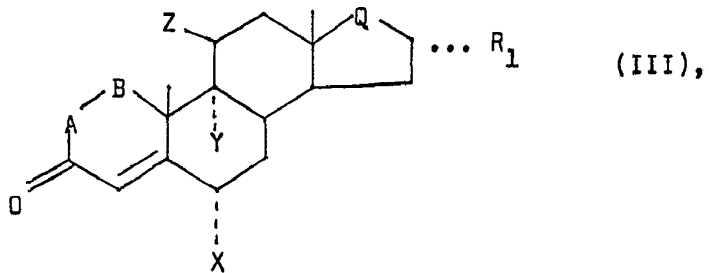


en donde -A-B-, X, Y, Z y  $R_1$  poseen los mismos significados que en la fórmula I, con un alcohol en presencia de sales de cobre divalente; o

15

b) se someten a transposición por tratamiento con bases fuertes compuestos de la fórmula general III

20

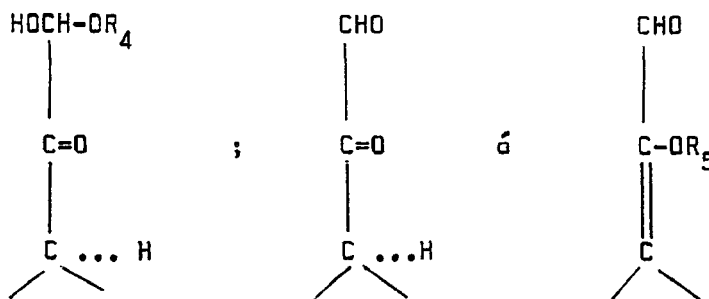


407265



en donde -A-B-, X, Y, Z y R<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I, y Q significa las agrupaciones

5



y R<sub>4</sub> significa un grupo alcoholo y R<sub>5</sub> significa un grupo acilo, y en caso deseado, de manera de por sí conocida, se saponifican grupos éster presentes y/o se esterifican o se condensan con cetonas grupos 20-hidroxi libres y/o grupos 21-ácido.

10

Para el procedimiento de acuerdo con el invento según la variante a) se utilizan en calidad de sales de cobre divalente preferiblemente las sales de ácidos carboxílicos inferiores, lo cual sin embargo no excluye que también se puedan utilizar sales de cobre divalente de ácidos inorgánicos. En calidad de sales de cobre divalente se pueden citar a modo de ejemplo: formiato de cobre divalente, acetato de cobre divalente, propionato de cobre divalente o isobutirato de cobre divalente.

15

20

En la variante de procedimiento a) se utilizan alcoholes como participantes en la reacción. Estos alcoholes pueden utilizarse también al mismo tiempo en calidad de disolventes. Evidentemente, también es posible sin embargo añadir a la mezcla de reacción, además de los alcoholes, asimismo otros disolventes que sean inertes con relación a las condiciones de reacción



utilizadas, Tales disolventes son por ejemplo: hidrocarburos, tales como benceno o tolueno, o ésteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano o dioxano.

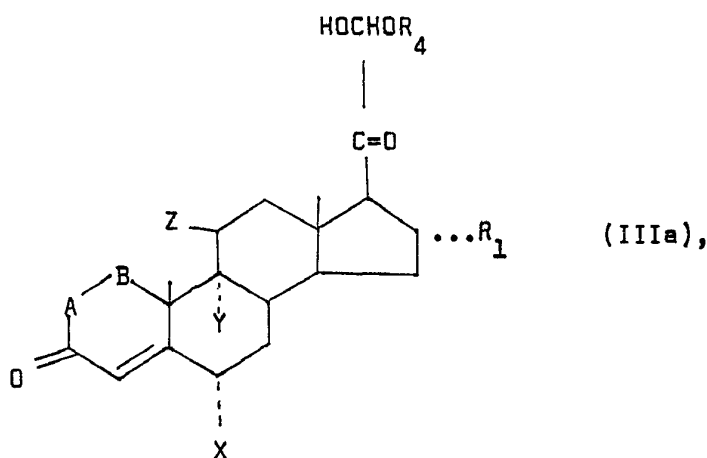
5 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de reacción de 0°C a 150°C. Si el procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo al menos durante 2 días a la temperatura ambiente o al menos durante 2 horas a la temperatura de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes utilizados, a partir de los compuestos de la fórmula general II se  
10 obtienen directamente los compuestos de la fórmula general I.

En esta forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con el invento tiene lugar, en cuanto a la mecánica de reacción, una sucesión de reacciones muy compleja. A pesar del complejo transcurso de la reacción, esta reacción puede sorprendentemente ser aplicada de modo general y puede ser utilizada  
15 para la síntesis de ésteres de la fórmula general I, con radicales alcohilo primarios, secundarios o terciarios en el radical éster.

Si el procedimiento de acuerdo con el invento se lleva  
20 a cabo según la variante a) durante 15 minutos hasta 120 minutos a la temperatura ambiente, además de los compuestos de la fórmula general I se obtienen en calidad de productos intermedios también compuestos de la fórmula general IIIa



5



en donde -A-B-, X, Y, Z, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> posean los significados arriba citados.

Los compuestos de la fórmula general IIIa pueden ser transformados en los compuestos de la fórmula general I no solo de acuerdo con la variante de procedimiento a), sino también de acuerdo con la variante de procedimiento b).

De acuerdo con la variante de procedimiento b), compuestos de la fórmula general III son sometidos a transposición en los ácidos carboxílicos de la fórmula general I por tratamiento con bases fuertes en solución acuoso-alcohólica. En calidad de bases fuertes pueden utilizarse hidróxidos de metal alcalino, tales como por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como por ejemplo hidróxido de calcio o hidróxido de bario o sales de amonio cuaternario, tales como por ejemplo hidróxido de tetrametilamonio. Esta reacción puede llevarse a cabo por ejemplo a la temperatura ambiente; no obstante, también es posible llevar a cabo esta reacción a temperatura elevada.

En el procedimiento de acuerdo con el invento resultan mezclas de los compuestos 20 $\alpha$ <sub>F</sub>- y 20 $\beta$ <sub>F</sub>-hidroxílicos de la fórmula

25

407265



general I. Estas mezclas pueden ser desdobladas en sus componentes por cromatografía y/o cristalización.

5 La saponificación de los 21-ésteres, que en caso deseado sigue a continuación, 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 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,  
10 hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

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  
15 y se obtienen los correspondientes ésteres metílico o etílico. Un método aplicable de modo general es la reacción de los ácidos con los alcoholes en presencia de carbonildiimidazol, dicitclohexil-carbodiimida o anhídrido de ácido trifluoracético. Además es posible por ejemplo transformar los ácidos en sus sales de plata  
20 y hacer reaccionar éstas con halogenuros de alcoholo.

Otro método más consiste en transformar 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  
25 fuertemente ácidos, tales como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido trifluorometilsulfónico o ácido para-toluensulfónico, con los alcoholes o ésteres de ácido alcan-

407265



carboxílico 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. Además, los ésteres de ácido se pueden transesterificar de manera de por sí conocida con alcoholes en presencia de catalizadores ácidos o básicos.

La esterificación de los 20-hidroxiesteroides de la fórmula general I, que eventualmente sigue a continuación, se efectúa también de acuerdo con procedimientos conocidos. Así, los 20-hidroxiesteroides pueden ser esterificados con los ácidos carboxílicos en presencia de carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida o anhídrido de ácido trifluoracético. Además, los 20-hidroxiesteroides pueden hacerse reaccionar con los correspondientes anhídridos de ácido o cloruros de ácido en presencia de catalizadores básicos, tales como por ejemplo bicarbonato de potasio, piridina, lutidina o colidina.

La condensación con cetonas de los 20-hidroxi-21-ácidos de la fórmula general I que eventualmente sigue a continuación se efectúa de acuerdo con métodos de trabajo de por sí conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar estos compuestos con un exceso de cetona en presencia de catalizadores fuertemente ácidos. En esta reacción las cetonas sirven en general tanto como participantes en la reacción como también en calidad de disolvente. Sin embargo, esto no excluye que la reacción se pueda llevar a cabo también en presencia de un disolvente adicional, tal como por ejemplo digxano, tetrahidrofurano o glicoldimetiléter.

En calidad de cetonas utilizables de acuerdo con el pro-

407265 - 3



cedimiento entran en consideración, por ejemplo: acetona, metilacetona, dietilcetona, metilbutilcetona, etilbutilcetona, dipropilcetona, ciclopentanona o ciclohexanona.

5 Para esta condensación se utilizan, en calidad de catalizadores ácidos, preferiblemente ácidos minerales o ácidos de Lewis, tales como por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico o trifluoruro de boro.

10 Esta condensación se puede llevar a cabo tanto a la temperatura ambiente como también a temperatura elevada, hasta de aproximadamente 150°C.

15 Los compuestos de la fórmula general I poseen en el caso de administración por vía local una actividad inhibidora de la inflamación, que frecuentemente es incluso más intensa que la actividad inhibidora de la inflamación de los 21-hidroxiesteroides o 21-aciloxiesteroides de estructura análoga.

La actividad inhibidora de la inflamación en el caso de administración por vía local es determinada en la oreja de la rata, de acuerdo con el método de Tonelli, del siguiente modo:

20 La sustancia a ensayar es disuelta en un agente 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 crotónico. Con esta solución de ensayo se impregnan tiras de fieltro que están fijadas a los lados interiores de una pinza de portaobjetos, y ésta se aprieta con ligera presión durante 15  
25 segundos sobre la oreja derecha de ratas machos con un peso de 100 a 160 g. La oreja izquierda permanece sin tratar y sirve como comparación. 3 horas después de la administración son muertos los

407265



animales, y de sus orejas se cortan por troquelado discos de 9 mm. de tamaño. La diferencia de pesos entre el disco de la oreja derecha y el disco de la oreja izquierda constituye una medida del edema formado.

5 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 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona (=fluocortolona).

T A B L A I

10

<u>Ensayo de oreja de rata.</u>		
Número	Sustancia	Actividad relativa en comparación con la fluocortolona.
I	Ester metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub> -dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico	0,7
15	II Ester metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub> -dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico	0,6
20	III Ester butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub> -dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico	1,2
	IV Ester butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub> -dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico	1,0

25

Se llega a resultados análogos si la actividad antiflogística local se determina según el ensayo de vasoconstricción en hombres.

407265

-3



Además de ello los compuestos de la fórmula general I muestran sorprendentemente propiedades que jamás fueron observadas hasta el momento según el estado conocido de la técnica en el caso de corticoides con efecto inhibidor de la inflamación.

5 En efecto se ha encontrado que los compuestos ensayados son totalmente inactivos sistemáticamente, tal como lo muestran las investigaciones farmacológicas que se describen seguidamente.

10 Ratas SPF con un peso de 130 a 150 g. son inyectadas en la pata posterior derecha, para la generación de un núcleo de inflamación, 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 patas de las ratas. 24 horas después de la inyección se mide nuevamente el volumen de patas con el fin de determinar el grado del edema. A 15 continuación se inyectan a las ratas por vía subcutanea cantidades diferentes de la sustancia de ensayo -disueltas en una mezcla de 29% de benzoato de bencilo y 71% de aceite de ricino. Después de 24 horas más se mide de nuevo el volumen de las patas.

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

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

25 En estos ensayos sirve como sustancia comparativa también la conocida  $6\alpha$ -fluor- $11\beta$ , $21$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metil- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona. Este compuesto, en una dosis de 1,0 mg/kg. de

407265



5            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. ó 10 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, o éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico por kg de peso corporal, se obtiene siempre un efecto inhibidor del edema de 0%; por lo tanto, estas sustancias no son activas como antiinflamatorias tampoco por vía sistémica.

15            Para la determinación del efecto timolítico, ratas SPF con un peso de 70 a 110 g. son adrenalectomizadas efectuando narcosis con éter. En cada caso 6 animales forman un grupo de ensayo, los cuales cada vez a lo largo de 3 días reciben, inyectada por vía subcutánea, una cantidad definida de sustancia de ensayo -disuelta en una mezcla de 29% de benzoato de bencilo y 71% de aceite de ricino-. En el cuarto día los animales son muertos y se determina el peso de su timo. Los animales testigo son tratados de igual manera, pero reciben una mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino sin sustancia de ensayo. A partir de los pesos de timo obtenidos se calcula de manera usual el efecto timolítico porcentual.

25            Como sustancia comparativa sirve de nuevo la 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona que con una dosificación de 1,0 mg/kg. de peso corporal produce una timolisis de aproximadamente 35%.

407265



Si estos ensayos se llevan a cabo de nuevo con 0,3 mg., 1,0 mg., 3,0 mg. ó 10 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster metílico de ácido 6 $\alpha$ , fluor, 11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico o éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -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 posean 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 inhibidora de la inflamación, pero que son inactivos sistémicamente. Estos compuestos son por lo tanto apropiados para el tratamiento de inflamaciones cutáneas, pero sorprendentemente son totalmente inactivos, tan pronto como llegan a la circulación sanguínea.

Los corticoides utilizados hasta el momento para el tratamiento de inflamaciones cutáneas poseen, además del efecto tópico, también siempre un efecto sistémico. Estos corticoides incluso en el caso de administración por vía tópica pueden pasar, a causa de la resorción, a través de la piel inflamada o a causa de heridas en la piel, a las vías sanguíneas, en donde como sustancias con actividad hormonal influyen de manera múltiple sobre las funciones corporales.

407265



En los compuestos activos por vía tópica pero inactivos por vía sistémica del presente invento no se presenta esta desventaja. Por lo tanto, son esencialmente más apropiados para el tratamiento por vía local de inflamaciones que los conocidos corticoides. Por lo tanto, estas sustancias se pueden utilizar de modo inócuo incluso en personas, tales como por ejemplo niños de pecho, mujeres embarazadas o personas diabéticas, en las cuales el tratamiento por vía tópica con los corticoides convencionales debería ser evitado en atención al efecto secundario sistémico.

Los nuevos compuestos son apropiados en combinación con los excipientes usuales en la farmacia galénica para el tratamiento por vía local de dermatitis por contacto, eczemas de los más diferentes tipos, neurodermatitis, eritrodermia, quemaduras, Pruritus vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus y enfermedades cutáneas similares.

La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de manera conocida transformando las sustancias activas con aditivos apropiados en las formas de administración deseadas, tales como por ejemplo: soluciones, lociones, pomadas, cremas o emplastos. En los medicamentos formulados de este modo la concentración de sustancia activa depende de la forma de administración. En el caso de lociones y pomadas se utiliza preferiblemente una concentración de sustancia activa de 0,001% a 1%.

Las sustancias activas por vía tópica pero inactivas por vía sistémica no sólo pueden ser utilizadas en calidad de me-

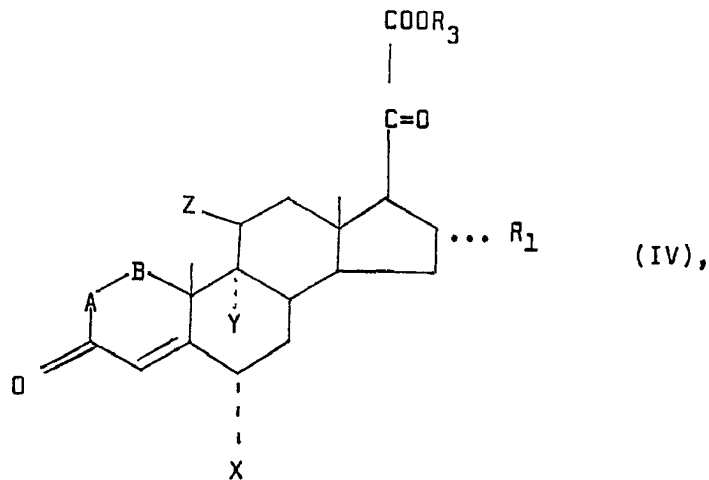
407265



dicamentos sino que son apropiadas, en combinación con los excipientes y sustancias aromáticas usuales, también para la producción de preparados cosméticos.

Los 20-hidroxiesteroides de la fórmula general I preparados de acuerdo con el procedimiento según el invento, son además de ello valiosos productos intermedios que se utilizan preferiblemente para la preparación de compuestos de la fórmula general IV

10



15

en la que A, X, Y, Z, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I. Esto se puede efectuar por ejemplo disolviendo los compuestos de la fórmula I en cloruro de metileno y oxidándolos mediante óxido de manganeso tetravalente activo.

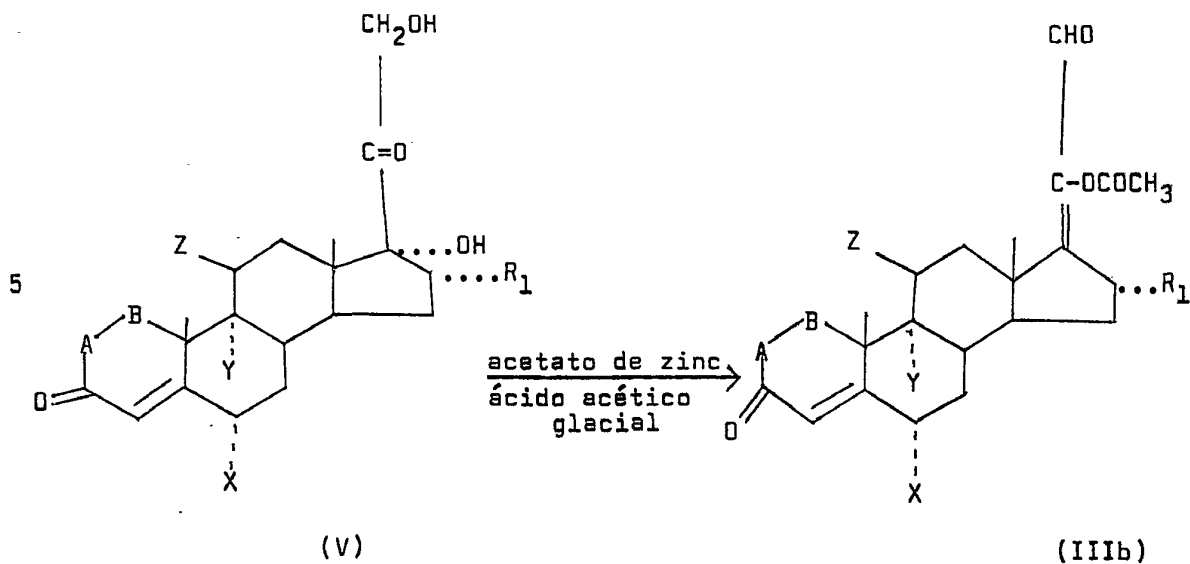
20

Los compuestos de la fórmula general IV poseen también en el caso de administración por vía local una excelente actividad inhibitoria de la inflamación y además de ello también son inactivos por vía sistémica.

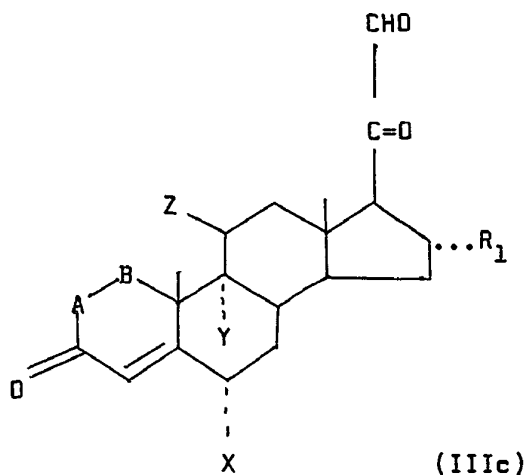
Los compuestos de partida para la variante de procedimiento b), que hasta el momento no han sido descritos todavía,



pueden ser preparados por ejemplo del siguiente modo:



10



15

En este esquema de fórmulas -A-B-, X, Y, Z y R<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I.

Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, disolviendo los esteroides de la fórmula V en ácido acético glacial, mezclando la solución con acetato de zinc y calentando a reflujo. La mezcla así obtenida de los compuestos de fórmulas IIIb y IIIc

20



407265

puede ser utilizada, sin aislamiento de los compuestos individuales, directamente como material de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento según la variante b).

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento.

5

EJEMPLO 1

Una solución de 11,3 g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -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 y concentrada en vacío. El residuo es mezclado con solución al 10% de hidróxido de amonio y es extraída con cloruro de metileno. La fase orgánica es lavada, secada sobre sulfato de sodio y 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 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 191 - 192°C.  $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$  (en cloroformo). Con 8 - 10% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de dos recristalizaciones en acetona-hexano, 2,9 g. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 128 - 130°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 22^\circ$  (en cloroformo).

10

15

20

25

EJEMPLO 2

6,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-



407265

- pregnadien-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 1. El producto bruto es cromatografiado sobre 350 g. de gel de sílice.
- 5 Con 9 - 11% de acetona-cloruro de metileno se obtienen después de la recristalización en acetona-hexano, 960 mg. de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 144-145°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 3,4^\circ$  (en cloroformo).
- 10 Con 11 - 13% de acetona-cloruro de metileno se eluyen 1,9 g. de una mezcla de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico y de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Con 13 - 15% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 1,71 g. de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 176-177°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 12^\circ$  (en cloroformo).
- 15
- 20 EJEMPLO 3
- Una mezcla de 8,2 g. de 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, 200 ml. de isobutanol y 4,1 g. de acetato de cobre divalente es calentada sobre baño de vapor durante 53 horas y es tratada tal como se describe en el
- 25 Ejemplo 1. El producto bruto es cromatografiado sobre 400 g. de gel de sílice. Con 6 - 7% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de recristalización en acetona-hexano, 1,00 g. de



407265

éster isobutílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 189°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 48^\circ$  (en dioxano). Con 8 - 10% de cloruro de metileno-acetona se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 21,1 g. de éster isobutílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 215 - 216°C.  $[\alpha]_D^{25} = 39^\circ$  (en dioxano).

5

EJEMPLO 4

16,0 g. de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, 8 g de acetato de cobre divalente y 1.000 ml de metanol son hechos reaccionar, tratados y cromatografiados tal como se describe en el Ejemplo 1. Con 6 - 8% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de una sola recristalización en hexano acetona, 1,1 g. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 174°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 21^\circ$  (en dioxano). 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 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 236°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 17^\circ$  (en dioxano).

10

15

20

EJEMPLO 5

16,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son calentados a reflujo hasta ebullición durante 50 horas con 8,0 g. de acetato de cobre divalente

25

407265

- 3



en 800 ml. de metanol. La mezcla de reacción es tratada tal como se describe en el Ejemplo 1. 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 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ , 20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 230 - 232°C.  $[\alpha]_D^{25} = -1,4^{\circ}$  (en dioxano). Con 10- 13% de acetona-cloruro de metileno se eluyen 10,5 g. de una mezcla de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ , 20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico y de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ , 20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de aceite incoloro muy viscoso.

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 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ , 20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 211 - 212°C.  $[\alpha]_D^{25} = -13^{\circ}$  (en dioxano).

#### EJEMPLO 6

5,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 250 ml. de isopropanol y 2,5 g. de acetato de cobre divalente. La mezcla es puesta en ebullición a reflujo durante 6 horas y es tratada tal como se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto es cromatografiado sobre 250 g. de gel de sílice. Con 7 - 9% de acetona-cloruro de metileno se obtienen, después de la recristalización en acetona-hexano, 309 mg. de éster isopropílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ , 20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidro

407265 -3



xi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 183 -  
184°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 8,5^{\circ}$  (en cloroformo). Con 10 - 12% de acetona-clo  
5 ruo de metileno se obtienen, después de la recristalización en  
hexano-acetona, 459 mg. de éster isopropílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-  
11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto  
de fusión 182 - 183°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 19^{\circ}$  (en cloroformo).

EJEMPLO 7

Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo  
1, pero con alcohol isoamílico en calidad de disolvente, a partir  
10 de 16,0 g, de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
3,20-diona se obtienen 3,88 g. de éster isopentílico de ácido 6 $\alpha$ -  
fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico  
de punto de fusión 74 - 78°C.(en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 4,4^{\circ}$   
(en cloroformo) y 1,47 g. de éster isopentílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-  
15 11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de pun-  
to de fusión 188°C. (en hexano-acetona).  $[\alpha]_D^{25} = + 12^{\circ}$  (en cloro-  
formo).

EJEMPLO 8

Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo  
20 1, pero con ter-butanol en calidad de disolvente, a partir de 20,0  
g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-di  
na se obtienen 9,8 g. de una mezcla de éster ter-butílico de áci-  
do 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-  
oico y éster-butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-  
25 16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico así como 1,08 g. de éster ter-bu

407 265



tílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 182°C (en hexano-acetona).  
 $[\alpha]_D^{25} = + 16^{\circ}$  (en cloroformo).

EJEMPLO 9

5                   Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo  
1, pero con etanol en calidad de disolvente, a partir de 8,6 g.  
de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-  
diona se obtienen 6,1 g, de una mezcla de éster etílico de ácido  
6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
10           21-oico y éster etílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-  
3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico y 3,1 g. de éster etílico  
de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-  
pregnadien-21-oico de punto de fusión 215 - 216°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 16^{\circ}$   
(en dioxano).

15           EJEMPLO 10

                  Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo  
2, a partir de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-preg-  
nadien-3,20-diona se obtiene una mezcla de éster butílico de áci-  
do 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna-  
20           dien-21-oico y éster butílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-di-  
hidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 11

                  Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo  
1, a partir de 16,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -

407265



5 metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtienen 8,3 g. de una mezcla de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico y éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico y 2,3 g. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de descomposición 245°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 46^\circ$  (en dioxano).

EJEMPLO 12

10                   Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 2, a partir de 8,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtienen 1,35 g de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 175°C. (en hexano-acetona).  $[\alpha]_D^{25} = + 33^\circ$  (en cloroformo) y 640 mg. de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 196°C (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 41^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 13

20                   Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1, pero con ciclohexanol en calidad de disolvente, a partir de 11 $\beta$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtiene una mezcla de éster ciclohexílico de ácido 11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico y de éster ciclohexílico de ácido 11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico.

407265



EJEMPLO 14

Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1, a partir de 19,8 g. de 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-21-hidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtienen 12,3 g. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20 $\beta$ -hidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 217 - 219°C. (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 82^\circ$  (en dioxano).

EJEMPLO 15

Bajo las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1, a partir de 18,1 g. de 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -difluor-9 $\alpha$ -cloro-21-hidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se obtienen 12,1 g. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -difluor-9 $\alpha$ -cloro-20 $\beta$ -hidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 246- 247°C. (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 34^\circ$  (en dioxano).

EJEMPLO 16

4,12 g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metanol-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 100 ml. de metanol y mezclados con 1,49 g. de acetato de cobre divalente. Durante 15 minutos se hace pasar aire a través de la mezcla de reacción y se deja reposar durante 45 minutos. El disolvente es separado por destilación y el producto bruto es recogido en acetato de etilo. La solución es lavada con solución de bicarbonato de sodio, secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación. El residuo, la 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-21-metoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, es disuelto en 18 ml. de metanol y es añadido a una

407265

- 3



mezcla de 1,1 litros de agua y 20 ml. de lejía de sosa 1N. La suspensión es agitada bajo argón a la temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción es acidificada con ácido clorhídrico 1N y es extraída hasta agotamiento con cloruro de metileno. El extracto es secado y concentrado por evaporación, y el residuo es recristalizado en acetona. Rendimiento: 1,03 g. de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 250 - 251°C. (con descomposición).  $[\alpha]_D^{25} = + 16^\circ$  (en dioxano).

10 EJEMPLO 17

16,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con hexanol en las condiciones descritas en el Ejemplo 1 y se obtienen 2,32 g. de éster hexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 99°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 32^\circ$  (en cloroformo), y 4,89 g. de éster hexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 162 - 169°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 11^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 18

20 10,5 g, de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con ciclohexanol en las condiciones descritas en el Ejemplo 1 y se obtienen 2,29 g. de éster ciclohexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 107°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 12^\circ$  (en dioxano), y 3,85 g. de éster ciclohexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 228°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 14^\circ$  (en dioxano).

407265



EJEMPLO 19

12,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-  
pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con decanol en las  
condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1 y se obtienen  
5 1,8 g. de éster decílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-  
oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de aceite muy vis-  
coso  $[\alpha]_D^{25} = + 8^\circ$  (en cloroformo) y 2,67 g. de éster decílico de  
ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
21-oico de punto de fusión 123 - 125°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 13^\circ$  (en cloro-  
10 formo).

EJEMPLO 20

- a) 107,0 g. de 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-preg-  
nadien-3,20-diona son disueltos en 2 litros de ácido acético  
glacial y mezclados con 10,0 g. de acetato de zinc que contie-  
15 ne agua de cristalización. La mezcla de reacción se mantiene  
durante 4 horas a reflujo y a continuación se precipita con  
10 litros de agua helada. El precipitado es separado por fil-  
tración y recogido en cloruro de metileno, que después de ello  
es lavado a neutralidad con agua. Se seca el disolvente sobre  
20 sulfato de sodio anhidro y se evapora en vacío. Se obtienen  
112,0 g. de una mezcla de 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -  
metil-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al y 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-  
20-acetoxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4,17(20)-pregnatrien-21-al en  
forma de aceite muy viscoso.
- 25 b) 108,0 g. de la anterior mezcla son disueltos en 3 litros de  
metanol y mezclados con una solución de 15,0 g. de hidróxido  
de potasio en 30 ml. de agua. Se calienta bajo argón durante

407265



1 1/2 horas a reflujo 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  
5 cloruro de metileno. La solución acuosa se acidifica con ácido sulfúrico 4N y se extrae de nuevo varias veces con cloruro de metileno, que después de ello es secado sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente en vacío se obtienen 52,0 g. de una mezcla de ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico y ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-  
10 dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -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 un litro  
15 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 durante 1 hora más a la temperatura ambiente. El disolvente se filtra con succión en vacío, después de que el exceso de diazometano hubo sido destruido cuidadosamente con 5 ml. de ácido acético glacial. El  
20 residuo es recogido en cloruro de metileno y la solución es lavada repetidamente con agua. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se cromatografía el producto bruto sobre 750 g. de gel de sílice.  
25

6 - 9% de cloruro de metileno-acetona eluyen 2,1 g. de éster metílico de ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-

407265



812

16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

Recristalizando en acetona-hexano se obtienen 1,22 g. de punto de fusión 199,3 $^{\circ}$ C.  $[\alpha]_D^{25} = + 2,8^{\circ}$  (en cloroformo).

5 10 - 12% de cloruro de metileno-acetona eluyen 23,8 g. de una mezcla de los compuestos 20 $\alpha$  y 20 $\beta$ .

13 - 14% de cloruro de metileno-acetona eluyen 1,19 g. de éster metílico de ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico. El producto bruto es recristalizado en acetona-hexano. Se obtienen 794 mg. de punto de fusión 206,5 $^{\circ}$ C.  $[\alpha]_D^{25} = + 23^{\circ}$  (en cloroformo).

10

#### EJEMPLO 21

Se disuelve 1,0 g. de éster decílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 15 ml. de piridina y se mezcla la solución con 3 ml. de anhídrido acético. Se hace reaccionar durante la noche a la temperatura ambiente y se precipita con 500 ml. de agua, que contienen 50 g. de cloruro de sodio. El precipitado es separado por filtración y recogido en cloruro de metileno. La solución se lava varias veces con agua y se la seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de evaporar el disolvente quedan 1,12 g. de producto bruto, que es cromatografiado sobre 250 g. de gel de sílice. 6 - 9% de acetona-hexano eluyen 680 mg. de éster decílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-acetoxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, que después de evaporar el disolvente forma un polvo amorfo. Punto de fusión: 129 - 131 $^{\circ}$ C.  $[\alpha]_D^{25} = + 24^{\circ}$  (en cloroformo).

15

20

25



407265

EJEMPLO 22

500 mg. de éster ciclohexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,  
20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son hechos  
reaccionar con los reactivos indicados en el Ejemplo 21 y son  
5 tratados en las mismas condiciones. Después de la cromatografía y  
recristalización del producto bruto se obtienen 202 mg. de éster  
ciclohexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-acetoxi-3-oxo-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 238,8°C.  
 $[\alpha]_D^{25} = + 22^\circ$  (en cloroformo).

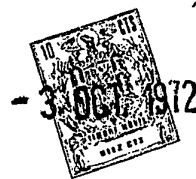
10 EJEMPLO 23

900 mg. de éster isopentílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-  
dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en  
12 ml. de piridina y mezclados con 3 ml. de anhídrido de ácido  
propiónico. Se hace reaccionar durante 3 días y se precipita con  
15 300 ml. de agua helada, que contiene cloruro de sodio. El preci-  
pitado es separado por filtración, recogido en cloruro de metile-  
no y lavado. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora  
el disolvente en vacío. El producto bruto es recristalizado en ace-  
tona-hexano. Se obtienen 578 mg. de éster isopentílico de ácido  
20 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\alpha$ <sub>F</sub>-propioniloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-preg-  
nadien-21-oico de punto de fusión 148,2°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 52^\circ$  (en clo-  
roformo).

EJEMPLO 24

Tal como se indica en el Ejemplo 23, se hacen reaccio-  
25 nar 600 mg. de éster isopentílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-

407265



5 dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico disueltos en piridina, con 3 ml. de anhídrido de ácido butírico. Se trata tal como se ha descrito y, después de recristalización del producto bruto en acetona-hexano, se obtienen 526 mg. de éster isopentílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-butiriloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 194,6°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 26^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 25

10 Tal como se describe en el Ejemplo 21, se hacen reaccionar 1,10 g. de éster hexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 10 ml de piridina con 2 ml. de anhídrido acético y a continuación se trata tal como se ha descrito. Después de la purificación por cromatografía y recristalización en acetona-hexano, se obtienen 846 mg. de éster hexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\alpha$ <sub>F</sub>-acetoxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 159,9°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 50^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 26

20 600 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 20 ml. de piridina y mezclados con 2 ml. de anhídrido de ácido butírico. Se trata tal como se ha descrito en el Ejemplo 22 y se purifica el producto bruto por cristalización en acetona-hexano. Se obtienen 381 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\alpha$ <sub>F</sub>-butiriloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de

25

407265

- 3



punto de fusión 188,4°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 49^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 27

650 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,  
20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disuel-  
5 tos en 15 ml. de piridina y mezclados con 3 ml de anhídrido de  
ácido caproico. Después de reaccionar durante 6 días a la tempe-  
ratura ambiente se trata tal como se ha descrito en el Ejemplo 23.  
Después de la recristalización del producto bruto en acetona-hexa  
no se obtienen 710 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-  
10 11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-hexanoiloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-  
oico de punto de fusión 83,6°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 17,2^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 28

700 mg. de éster etílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-  
dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 15 ml. de pi-  
15 ridina y 3 ml. de anhídrido de ácido caprílico se hacen reaccio-  
nar durante 6 días a la temperatura ambiente y se trata tal como  
se describe en el Ejemplo 23. Después de la recristalización en  
acetona-hexano se obtienen 561 mg. de éster etílico de ácido 6 $\alpha$ ,  
9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-octanoiloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-preg  
20 nadien-21-oico de punto de fusión 163,0°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 29^\circ$  (en clo-  
roformo).

EJEMPLO 29

700 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -di  
cloro-20 $\beta$ <sub>F</sub>-hidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, disuel-  
25 tos en 15 ml. de piridina y 2 ml. de anhídrido de ácido valérico,  
son hechos reaccionar y tratados tal como se describe en el Ejem-

407265



plo 23. Después de la recristalización del producto bruto en acetona-hexano se obtienen 780 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20 $\beta$ <sub>F</sub>-valeriloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 217,1°C. (con descomposición).

5  $[\alpha]_D^{25} = + 73^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 30

700 mg de éster hexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxido-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 15 ml. de piridina y hechos reaccionar con 2 ml. de anhídrido de ácido propiónico. Se trata y purifica por cromatografía tal como se describe en el Ejemplo 21. Se obtienen 570 mg. de éster hexílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxido-20 $\beta$ <sub>F</sub>-propioniloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 124,5°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 23^\circ$  (en cloroformo).

10

EJEMPLO 31

250 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 3 ml. de piridina y mezclados con 1 ml. de anhídrido acético. Se trata ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo 21. Después de la recristalización del producto bruto purificado por cromatografía en acetona-hexano se obtienen 143 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxido-20 $\alpha$ <sub>F</sub>-acetoxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 167,6°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 53^\circ$  (en cloroformo).

15

20



407265

EJEMPLO 32

250 mg. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-  
dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos  
en 3 ml. de piridina y mezclados con 1 ml. de anhídrido acético.  
5 Se trata tal como se describe en el Ejemplo 23. Por recristaliza-  
ción del producto bruto en acetona-hexano se obtienen 145 mg. de  
éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-acetoxi-3-oxo-  
1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 185,3°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 31^\circ$   
(en cloroformo).

10 EJEMPLO 33

Tal como se describe en el Ejemplo 23, se hacen reaccio-  
nar 1,03 g. de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidro-  
xi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, disueltos en 8 ml. de  
piridina, con 2 ml. de anhídrido de ácido butírico. Después del  
15 tratamiento y de la cristalización en acetona-hexano se obtienen  
784 mg. de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-buti-  
riloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión  
183°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 28,5^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 34

20 700 mg. de éster ter-butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,  
20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son mezcla-  
dos con 10 ml. de piridina y 3 ml. de anhídrido de ácido butírico.  
Después de 5 días se trata tal como se describe en el Ejemplo 21.  
Después de la recristalización del producto bruto en acetona-hexa  
25 no se obtienen 104 mg. de éster ter-butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-

407265



11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-butiriloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico  
de punto de fusión 202,2°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 23^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 35

1,32 g. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-  
dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico, disueltos en 50  
5 ml. de metanol, son mezclados a la temperatura ambiente con 5 ml.  
de solución 1N de hidróxido de sodio. Después de 20 horas se dilu  
ye con 200 ml. de agua y se extrae repetidamente con cloruro de me-  
tileno. Después de ello la fase acuosa es acidificada con 10 ml.  
de ácido sulfúrico 1N y es extraída repetidamente con cloruro de  
10 metileno. El cloruro de metileno se seca sobre sulfato de sodio y  
se le evapora en vacío. El residuo es triturado con un poco de  
acetato de etilo. Después de reposar durante largo tiempo se sepa  
ra por filtración con succión el producto cristalizado resultan-  
te. Se obtienen 225 mg. de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-  
15 16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 252,3°C con  
descomposición.  $[\alpha]_D^{25} = + 15,8^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 36

4,1 g. de éster metílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-  
dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en  
20 100 ml de metanol y mezclados con 5 ml. de solución 1N de hidróxi-  
do de sodio a la temperatura ambiente. Se trata tal como se descri-  
be en el Ejemplo 35. Se obtienen 3,10 g. de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,  
20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico en forma de  
aceite muy viscoso.  $[\alpha]_D^{25} = + 23^\circ$  (en dioxano).

407265



EJEMPLO 37

2,15 g. de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -  
metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 100 ml. de acetona y  
mezclados a la temperatura ambiente con 1 ml. de ácido perclórico  
5 al 70%. Después de un tiempo de reacción de 5 días se precipita  
con 2 litros de agua que contiene cloruro de sodio y se separa por  
filtración del precipitado. El precipitado es recogido en cloruro  
de metileno y la solución es lavada con solución saturada de bicar  
bonato de sodio y con agua. Se seca sobre sulfato de sodio y se eva  
10 para el disolvente en vacío. El producto bruto es cromatografiado  
sobre 250 g. de gel de sílice para efectuar la purificación. 7 - 10%  
de acetona-hexano eluyen 960 mg. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>,21-  
isopropilidendioxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,21-diona. Recristali  
zando en acetona-hexano se obtienen 412 mg. de cristales que funden  
15 con descomposición a 276,5 $^{\circ}$  C.  $[\alpha]_D^{25} = + 7,8^{\circ}$  (en cloroformo).

EJEMPLO 38

490 mg. de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -  
metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 10 ml. de acetona y  
mezclados a la temperatura ambiente con 2 gotas de ácido perclóri  
20 co al 70%. Después de 22 horas se trata y purifica tal como se in  
dica en el Ejemplo 37. Después de la recristalización del produc  
to cromatografiado se obtienen 152 mg. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-  
20 $\alpha$ <sub>F</sub>,21-isopropilidendioxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,21-diona de  
punto de fusión 192,1 $^{\circ}$  C. con descomposición.  $[\alpha]_D^{25} = + 14^{\circ}$  (en  
25 cloroformo).



407265

EJEMPLO 39

15,1 g. de una mezcla de ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico y ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 750 ml. de acetona y mezclados a la temperatura ambiente con 1 ml. de ácido perclórico al 70%. Después de 5 días se trata tal como se indica en el Ejemplo 37. El producto bruto (12,1 g) es cromatografiado sobre 750 g. de gel de sílice. 6 - 8% de acetona-cloruro de metileno eluyen 1,74 g. de 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>,21-isopropilidendioxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,21-diona la cual, cristalizada en acetona-hexano, funde a 276,3 $^{\circ}$  C.  $[\alpha]_D^{25} = + 6,4^{\circ}$  (en cloroformo).

Con 8 - 10% de acetona-cloruro de metileno se obtienen 9,3 g. de una mezcla de los compuestos 20 $\alpha$ <sub>F</sub> y 20 $\beta$ <sub>F</sub>.

11 - 13% de acetona-cloruro de metileno eluyen 1,3 g. de 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\alpha$ <sub>F</sub>,21-isopropilidendioxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,21-diona que, cristalizada en acetona-hexano, funde con descomposición a 257,0 $^{\circ}$ C.  $[\alpha]_D^{25} = + 29^{\circ}$  (en cloroformo).

EJEMPLO 40

900 mg. de éster metílico de ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 10 ml. de piridina y mezclados con 2 ml. de anhídrido de ácido butírico. Después de reposar durante dos días a la temperatura ambiente se trata tal como se indica en el Ejemplo 23 y se purifica por una única cristalización del producto bruto. Se obtienen 588 mg. de éster metílico de ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\alpha$ <sub>F</sub>-butirilo

407265



xi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 187,4°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 54^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 41

5 400 mg. de éster metílico de ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-  
dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en  
10 ml. de piridina y mezclados con 2 ml. de anhídrido de ácido bu-  
tírico. Se deja reposar durante 2 días a la temperatura ambiente  
y se trata tal como se indica en el Ejemplo 23. Por una única re-  
cristalización del producto bruto se obtienen 378 mg. de éster me-  
10 tílico de ácido 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-20 $\beta$ <sub>F</sub>-butiriloxi-3-oxo-16 $\alpha$ -  
metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 182,9°C.  $[\alpha]_D^{25} =$   
+ 36° (en cloroformo).

EJEMPLO 42

15 En las condiciones indicadas en el Ejemplo 2 se hacen  
reaccionar 20,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidrosi-16 $\alpha$ -metil-4-preg-  
nen-3,20-diona y se obtienen 15,3 g. de una mezcla de éster butí-  
lico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-4-preg-  
nen-21-oico y éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-  
3-oxo-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-21-oico y 300 mg. de éster butílico de  
20 ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-21-  
oico de punto de fusión 94°C. (en cloruro de metileno. diisopropil  
éter.  $[\alpha]_D^{25} = + 54^\circ$  (en cloroformo), así como 2,8 g. de éster bu-  
tílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-4-preg-  
nen-21-oico de punto de fusión 139°C. (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} =$   
25 + 65° (en cloroformo).

407265



1972

EJEMPLO 43

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

EJEMPLO 44

En las condiciones de reacción descritas en el Ejemplo 1 se hacen reaccionar 10,0 g. de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona con 5 g. de acetato de cobre divalente y 250 ml. de n-butanol. Después de la cromatografía del producto bruto se aislan 1,05 g. de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\alpha$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 143°C (en éter),  $[\alpha]_D^{25} = + 6,1^\circ$  (en cloroformo) y 1,37 g. de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 187,3°C. (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 12,8^\circ$  (en cloroformo).

407265



1972

EJEMPLO 45

En las condiciones de reacción indicadas en el Ejemplo 1 se hacen reaccionar 10,0 g. de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona con 6 g. de acetato de cobre divalente y 300 ml. de etilenglicol. Después de la cromatografía del producto bruto se obtienen 1,81 g. de éster 2'-hidroxi-etílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 205°C. (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 54^\circ$  (en piridina).

EJEMPLO 46

2,0 g. de éster butílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 35 ml. de alcohol bencílico y mezclados con 50 mg. de ter-butolato de potasio. La mezcla es calentada durante 28 horas bajo argón sobre baño de vapor. La mezcla de reacción es diluida con cloruro de metileno, es lavada con ácido acético diluido y con agua y es secada. El disolvente es separado por destilación en vacío y el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen 431 mg. de éster bencílico de ácido 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,20 $\beta$ <sub>F</sub>-dihidroxi-3-oxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 216°C. (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 57^\circ$  (en piridina).

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos deriva-

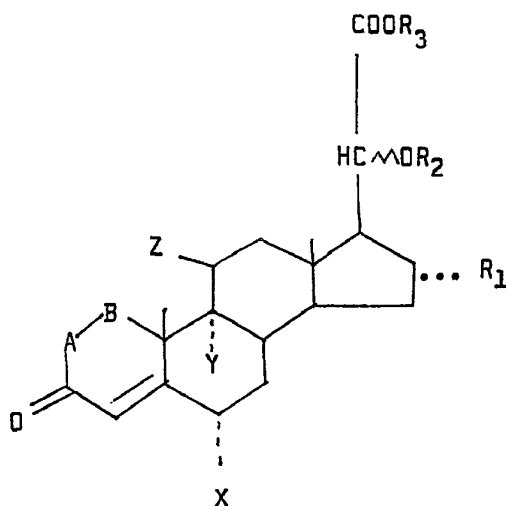
407265

- 3



dos de ácido pregnánico de la fórmula general I

5



(I),

10

15

20

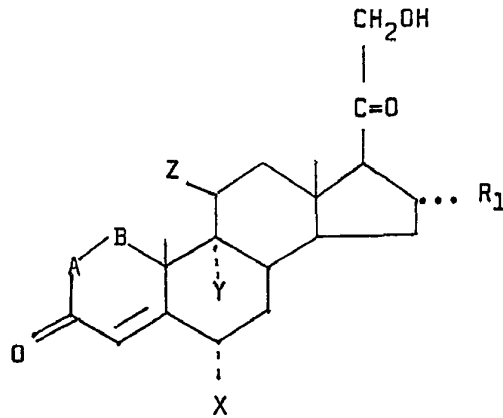
con el sustituyente  $OR_2$  en posición  $\alpha_F$  o  $\beta_F$  en donde -A-B- significa las agrupaciones  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  ó  $-CCl=CH-$ ,  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo,  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido, o  $R_2$  y  $R_3$  significan conjuntamente un grupo dialcoholmetileno o cicloalcoholideno,  $X$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo,  $Y$  significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y  $Z$  significa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno con peso atómico igual o menor que el de  $Y$ , y en donde al menos uno de los grupos  $X$ ,  $Y$  o  $R_1$  representa un sustituyente diferente de hidrógeno, caracterizado porque a) se hacen reaccionar 21-hidroxiesteroides de la fórmula general II

ME

407265



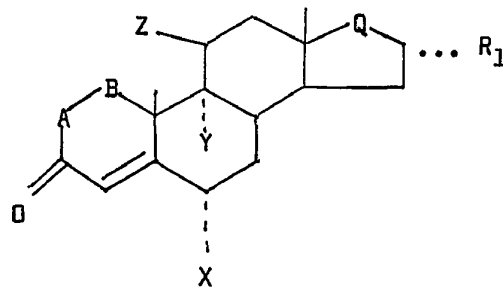
5



(II),

en donde -A-B-, X, Y, Z y  $R_1$  poseen los mismos significados que en la fórmula I, con un alcohol en presencia de sales de cobre divalente, o b) se someten a transposición por tratamiento con bases fuertes compuestos de la fórmula general III

10

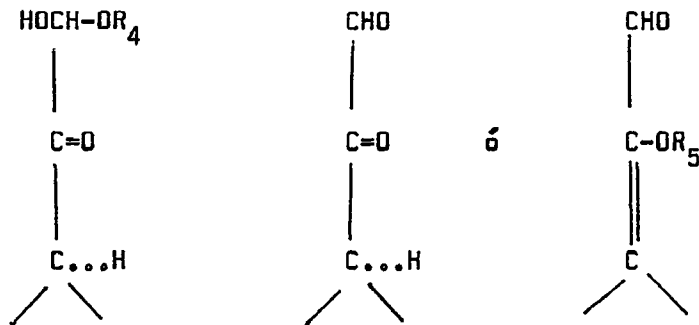


(III),

15

en donde -A-B-, X, Y, Z y  $R_1$  poseen los mismos significados que en la fórmula I y Q significa las agrupaciones

20



y  $R_4$  significa un grupo alcoholo y  $R_5$  significa un grupo acilo, y

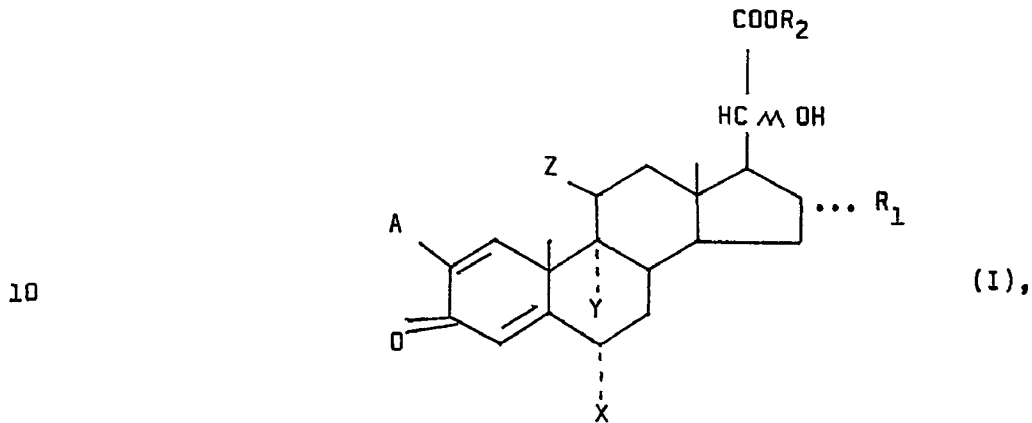
*Handwritten signature or initials.*

407265



en caso deseado, de manera de por sí conocida, se saponifican grupos éster presentes y/o se esterifican o se condensan con cetonas grupos 20-hidroxi libres y/o grupos 21-ácido.

5 2.- Procedimiento, según reivindicación anterior, caracterizado porque para la preparación de derivados de pregnano de la fórmula general I

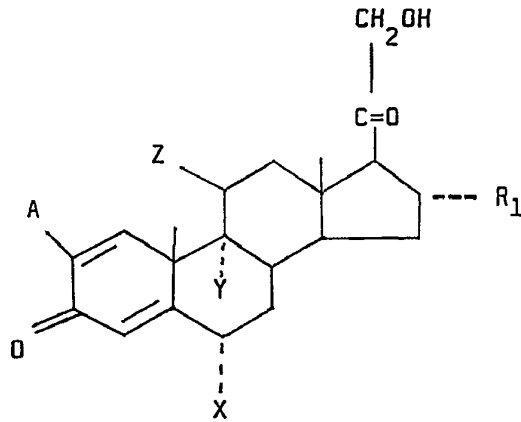


15 en donde A significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, Y significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, Z significa un grupo hidróxi o un átomo de halógeno con peso atómico igual o menor que el de Y, R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo y en donde el grupo 20-hidroxi está en posición α o β, se hace reaccionar un 21-hidroxiesteroide de la

20 fórmula general II

mce

407265

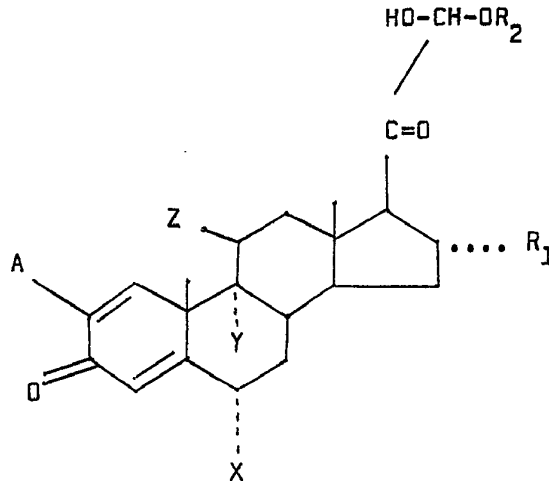


(II),

5

en donde A, X, Y, Z y R<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I, en presencia de sales de cobre divalente con un reactivo R<sub>2</sub>OH, en donde R<sub>2</sub> posee los mismos significados que en la fórmula I, se somete a transposición, por tratamiento con hidróxidos de metal alcalino a los compuestos de la fórmula general III eventualmente formados

10



(III),

15

en donde A, X, Y, Z, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseen los significados arriba citados, en caso deseado se saponifican los ésteres de la fórmula general I y en caso deseado se esterifican los ácidos libres de la fórmula general I.

20

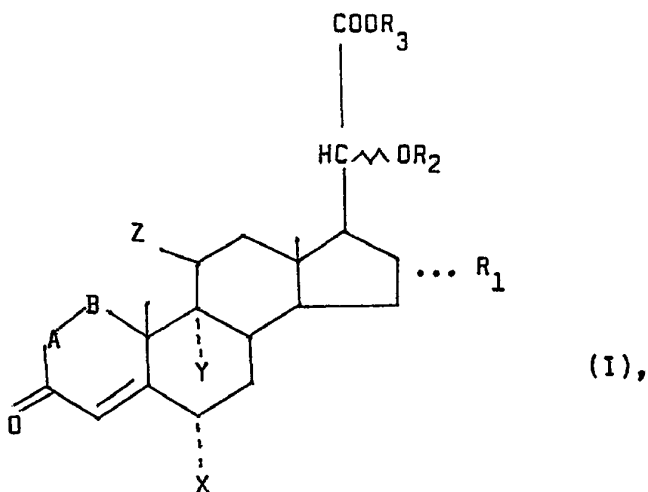
*Handwritten signature or initials.*

407265



3.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de derivados de ácido pregnánico de la fórmula general I

5



10

15

20

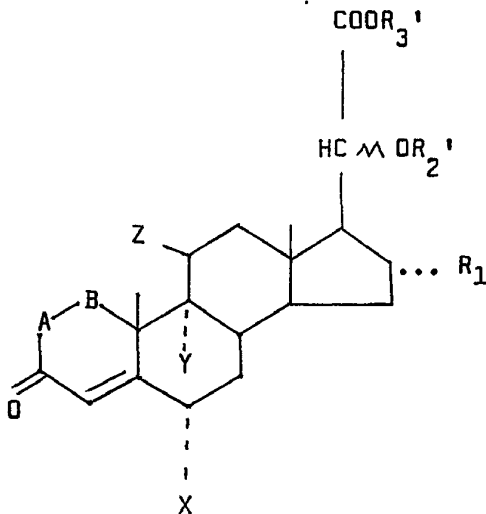
con el sustituyente  $OR_2$  en posición  $\alpha$  ó  $\beta$ , en donde -A-B- representa las agrupaciones  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  ó  $-CCl=CH-$ ,  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  $R_2$  representa un grupo acilo,  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido, o  $R_2$  y  $R_3$  representan conjuntamente un grupo dialcoholametileno o cicloalcoholideno, 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 y Z representa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno con peso atómico igual o menor que el de Y, y en donde al menos uno de los grupos X, Y o  $R_1$  representa un sustituyente diferente de hidrógeno, se esterifica o condensa con cetonas el grupo 20-hidroxilo libre y/o el grupo 21-ácido de compuestos de la fórmula general II

ME

407265



5



(II),

10

en donde -A-B-, X, Y, Z y R<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I y R<sub>2</sub>' y R<sub>3</sub>' significan un átomo de hidrógeno o R<sub>2</sub>' significa un átomo de hidrógeno y R<sub>3</sub>' significa un radical hidrocarbonado eventualmente sustituido, o R<sub>2</sub>' significa un radical acilo y R<sub>3</sub>' significa un átomo de hidrógeno.

4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO PREGNANICO".

15

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

Madrid, 3 OCT. 1972

*Juan*

*m/e*