

4 1 0 5 2 9

P.- 53.035

3.01.2 OA/
6195-830



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

F.P. 27-2-75

a nombre de

AKZO N.V.

IND. CLAS. C07J/AG1K

entidad

holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES

ALCOHILADOS DE LA SERIE DEL PREGNANO"

(Clase Internacional C07c)

17.1.73

- 1 -

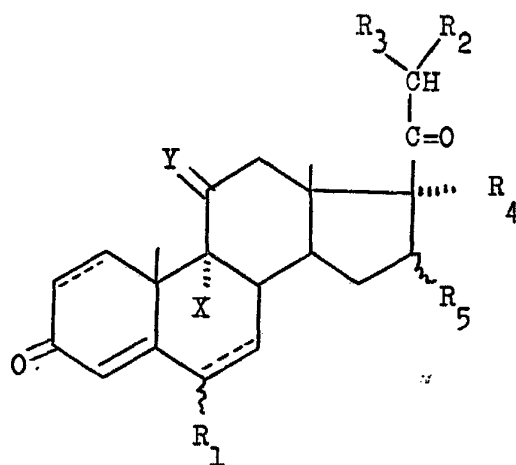
410529

29 FEB 1973

La presente invención se refiere a nuevos esteroides alcoholados de la serie del pregnano y a un procedimiento para la preparación de los mismos.

Más particularmente, la invención se refiere a nuevos esteroides alcoholados de la fórmula:

10



15

en la cual

$X = H$ ó halógeno,

$Y = H_2$, $H(OH)$, $H(OAcilo)$, O ó $H(halógeno)$,

$R_1 = H$, CH_3 ó halógeno,

20 $R_2 =$ un grupo alcoholado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

$R_3 = H$ ó R_2 ,

$R_4 = H$ (excepto cuando $Y = H_2$), OH , $OAcilo$, $OAlcoholado$, ó CH_3 ,

25 $R_5 = H$ ó un grupo alcoholado que tiene de 1 a 4 átomos de

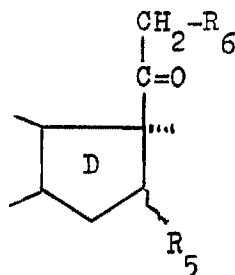
17.1.73



carbono y al menos uno de los sustituyentes R_4 y R_5 es un grupo alcoholilo, y C_1-C_2 y C_6-C_7 son enlaces saturados o insaturados.

5 Los nuevos compuestos de la invención poseen enérgicas propiedades anti-inflamatorias cuando se aplican localmente, y producen efectos timolíticos adrenolíticos y de retención de sal escasos o nulos en todo el organismo. Por consiguiente, son muy útiles en el tratamiento de esta-
 10 dos inflamatorios, en especial de los asociados con la piel y las reacciones alérgicas. Estos compuestos se pueden administrar tópicamente en forma de ungüentos, cremas, locio-
 nes o pulverizaciones y supositorios, o bien mediante inyección, por ejemplo intraarticularmente para el tratamien-
 15 to local de la inflamación, posiblemente en combinación con otros ingredientes activos.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar por mono-alcoholación en la posición 21 ó por dialcoholación en las posiciones 21, 21 de compuestos que tienen el grupo cetónico en la posición 20 de la serie
 20 del pregnano que tienen la fórmula parcial:



25

, en la cual

410529

29



$R_4 = H, OH, OAlcoholo, OAcilo \text{ ó } CH_3,$

$R_5 = H \text{ ó un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y al menos uno de los sustituyentes } R_4 \text{ y } R_5 \text{ es un grupo alcoholo, y}$

5 $R_6 = H, \text{ excepto cuando el ion enolato se genera con reactivo de Grignard, en cuyo caso puede ser H ó halógeno.}$

Otros sustituyentes indicados en la fórmula de los productos finales pueden ser introducidos subsiguientemente por métodos conocidos per se.

10 La mono-alcoholación en la posición 21 de un pregnano que tiene el grupo cetónico en la posición 20 se ha llevado a cabo mediante la reacción de Mannich por tratamiento de un pregnano que tiene el grupo cetónico en la posición 20 con la sal de una amina, preferiblemente de una
15 alcohol-amina inferior, en presencia de formaldehído, y con versión del compuesto que tiene el grupo aminometilo en la posición 21 así formado en un derivado de amonio cuaternario que se convierte en un compuesto que tiene el grupo metileno en la posición 21 por tratamiento con una base, y
20 el derivado que tiene el grupo metileno en la posición 21 se reduce catalíticamente al compuesto deseado que tiene el grupo metilo en la posición 21 o bien se convierte por reacción de Grignard en posición 1,4 en un derivado que tiene un grupo alcoholo en la posición 21. Los inconvenientes de este procedimiento son que los rendimientos son ba
25



jos y que la secuencia no se puede aplicar a la introducción de un segundo grupo alcoholilo en C-21.

Se ha encontrado que procedimientos conocidos para la alcoholilación de cetonas simples, por ejemplo la formación de la sal enolato con litio-tritilo o con una dialcoholamida de litio tal como litio-dietilamida y preferiblemente litio-di-isopropilamida, seguida por tratamiento con un haluro de alcoholilo, se pueden aplicar también a pregnanos que tienen el grupo cetónico en la posición 20 para proporcionar exclusivamente los derivados mono-alcoholados en la posición 21 con alto rendimiento.

Un método alternativo de mono-alcoholación en la posición 21 consiste en tratar un pregnano que tiene el grupo cetónico en la posición 20 como se ha definido arriba con un reactivo de Grignard, en cuyo caso, en lugar de la reacción normal de Grignard que podría esperarse en el grupo cetónico de la posición 20 se forma la sal enolato que tiene el grupo Δ en la posición 20 del complejo de Grignard, y ésta se puede alcoholilar en C-21 por tratamiento con un haluro de alcoholilo, preferiblemente un yoduro de alcoholilo. En este método, cuando R_4 es H, R_6 es preferiblemente halógeno.

Estos mismos métodos se pueden utilizar para introducir un segundo grupo alcoholilo en el derivado mono-alcoholado en la posición 21.

410529



Es posible también formar los derivados mono-alcohilados en la posición 21 y di-alcoholados en las posiciones 21,21 a partir de pregnanos que tienen el grupo cetónico en la posición 20 como se ha definido arriba o convertir un derivado mono-alcoholado en la posición 21 en el correspondiente derivado di-alcoholado en las posiciones 21,21 por reacción de aquéllos con un metal alcalino tal como sodio o una amida de metal alcalino tal como sodamida en un disolvente adecuado tal como amoníaco líquido, seguido por reacción con un haluro de alcoholo, preferiblemente un yoduro de alcoholo. Este método es, sin embargo, más adecuado para la preparación de derivados di-alcoholados en las posiciones 21,21, en cuyo caso se puede utilizar un exceso de reactivos. Cuando se emplea aproximadamente un equivalente de metal alcalino o amida de metal alcalino, el producto es una mezcla a partir de la cual se puede separar el derivado mono-alcoholado en la posición 21 como producto principal.

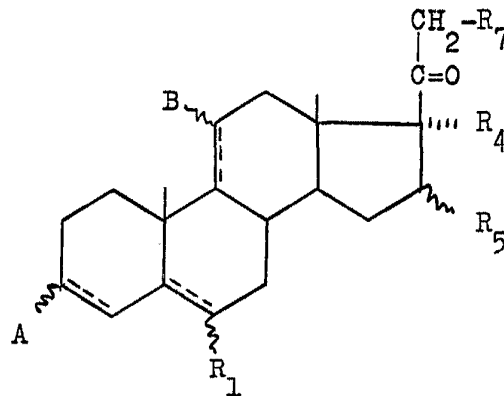
En estos procedimientos de alcoholación, si el material de partida como se ha definido arriba contiene un grupo hidroxilo libre en la posición C-17, éste puede llegar a alcoholarse durante la secuencia de reacciones. Sin embargo, un producto final que contiene un grupo hidroxilo libre en la posición 17 se puede obtener llevando a cabo el procedimiento de alcoholación en la posición 21



sobre un derivado que contenga el grupo aciloxi en la posición 17 e hidrolizando el grupo éster en condiciones básicas cuidadosamente controladas después de haberse completado la alcoholilación deseada en la posición 21.

5 Los materiales de partida para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención son pregnanos que tienen el grupo cetónico en la posición 20, de la fórmula:

10



15

, en la cual

R_1 , R_4 y R_5 tienen los significados arriba definidos,

A = un grupo hidroxilo o cetónico protegido,

20 B = hidrógeno o un grupo α - ó β -hidroxilo protegido,

$R_7 = R_6$ ó R_2 como se ha definido arriba, y

C_3-C_4 , C_5-C_6 y C_9-C_{11} pueden ser saturados o insaturados.

25 Durante el procedimiento de alcoholilación, es preferible proteger una función oxígeno en C-3 si está presente dicha función por formación reversible de éter tal como

410529



el éter tetrahidropiránico en el caso de un grupo hidroxilo en la posición 3 ó un éter enólico que tiene el grupo \triangle en las posiciones 3,5 en el caso de una agrupación \triangle^4 -3-cetona, o por formación de cetal tal como el dimetil-cetal en el caso de un grupo cetónico en la posición 3 para evitar reacciones de alcoholación no deseadas tales como la alcoholación en el átomo O, la cual podría tener lugar al mismo tiempo que la alcoholación en la posición 21 si el material de partida contuviese un grupo hidroxilo libre en la posición 3 ó un grupo aciloxi en la posición 3, o para evitar que tengan lugar reacciones de alcoholación en C no deseadas en la posición α para dar grupo cetona libre en la posición 3 si aquéllos estuviesen presentes. Se ha encontrado que los productos sustituidos con O-alcoholo en la posición 3 que se forman si está presente un grupo hidroxilo libre en la posición 3 o su derivado acilado durante la reacción de alcoholación son muy difíciles de convertir de nuevo por retroceso mediante hidrólisis en el grupo hidroxilo deseado en la posición 3, el cual es un precursor necesario para su conversión por oxidación en el grupo cetónico en la posición 3 en los productos finales de acuerdo con la invención.

Análogamente, es necesario proteger un sustituyente que tiene el grupo hidroxilo en la posición 11, si está presente en el material de partida, antes de llevar



a cabo el procedimiento de alcoholilación para evitar la formación simultánea de un derivado sustituido con O-alcoholo en la posición 11 que no se puede convertir fácilmente por retroceso en el grupo hidroxilo libre. Cuando está presente un grupo hidroxilo en la posición 11 α , es preferible protegerlo por formación de éter reversible tal como el éter tetrahidropiránílico, pero cuando está presente un sustituyente hidroxilo en la posición 11 β , debido a su posición sometida a fuerte impedimento estérico en la molécula del esteroide, es suficiente protegerlo en forma de un éster tal como el acetato, en cuyo caso el grupo acilo puede sufrir alcoholilación en sí mismo.

Después de la introducción de los sustituyentes mono-alcoholados en la posición 21 ó di-alcoholados en las posiciones 21,21 por los métodos ya descritos, otros grupos ya presentes en los materiales de partida pueden modificarse y se pueden introducir nuevos grupos o funciones por métodos conocidos per se para proporcionar los productos finales deseados de acuerdo con la invención.

Un grupo hidroxilo en la posición 3 se puede oxidar después de la hidrólisis del grupo éter protector, por ejemplo, por oxidación de Oppenauer en el caso de un esteroide que tenga el grupo Δ en la posición 5 para proporcionar un Δ^4 -3-ceto-esteroide, o con ácido crómico en el caso de un 5 α - ó 5 β -3-hidroxi-derivado para dar la

410529

29 ENE 1972



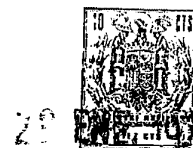
3-cetona saturada correspondiente.

En el caso de que un grupo cetónico en la posición 3 del material de partida esté protegido en forma de su derivado cetal, o en el caso de una Δ^4 -3-cetona, en forma del enol-éter para los fines de la reacción de alcoholación, es únicamente necesario hidrolizarlo para regenerar el grupo cetónico.

En los compuestos que contienen una agrupación Δ^4 -3-ceto, pueden introducirse dobles enlaces adicionales en las posiciones C_1-C_2 y/o C_6-C_7 por medios químicos conocidos, tal como por reacción con derivados quinónicos adecuados o microbiológicamente con un micro-organismo apropiado.

Un 3-ceto-5 α -esteroide puede convertirse en un $\Delta^{1,4}$ -3-ceto-esteroide por medio de dióxido de selenio o por reacción con una quinona tal como diclorodicianbenzoquinona, o por halogenación en las posiciones 2 y 4 y deshidrohalogenación subsiguiente por métodos conocidos per se.

Un 3-ceto-5 β -esteroide se puede convertir en un Δ^4 -3-ceto-esteroide por medio de dióxido de selenio o por mono-bromación en la posición 4 seguido por deshidrobromación, y la Δ^4 -3-cetona así formada puede transformarse en la $\Delta^{1,4}$ -3-cetona por reacción adicional con dióxido de selenio o diclorodicianbenzoquinona. Alternativamen-



te, un 3-ceto-5 β -esteroide se puede convertir directamente en una $\Delta^{1,4}$ -3-cetona por reacción con dióxido de selenio o por reacción con una quinona adecuada tal como diclorodicianbenzoquinona, o por di-halogenación, por ejemplo di-bromación en las posiciones 2 y 4 y deshidrohalogenación subsiguiente por métodos conocidos per se.

Un Δ^4 -3-ceto-esteroide puede convertirse en el derivado correspondiente que tiene el grupo Δ en la posición 6 por reacción con una quinona adecuada tal como cloranilo, y el compuesto $\Delta^{4,6}$ -3-cetónico así formado se puede convertir luego en el correspondiente derivado $\Delta^{1,4,6}$ -3-cetónico por reacción con una quinona apropiada tal como diclorodicianbenzoquinona.

La introducción microbiológica de un enlace doble en la posición C₁-C₂ puede llevarse a cabo por incubación con un micro-organismo capaz de producir deshidrogenación en las posiciones 1,2, por ejemplo Corynebacterium Simplex, Bacillus sphaericus o Bacillus subtilis.

La introducción de un sustituyente en la posición 6, si no está ya presente, puede efectuarse, si se desea, por conversión de un 3-hidroxi- Δ^5 -esteroide en el 5 α , 6 α -epóxido y tratamiento del último con haluro de metil-magnesio, un ácido halogenado, trifluoruro de boro o ácido fluobórico para dar en cada caso el correspondiente derivado 5 α -hidroxi-6 β -sustituido, el cual se pue

410529



de convertir después en el correspondiente compuesto \triangle^4 -
 -3-ceto-6 β -sustituido por oxidación del grupo hidroxilo
 de la posición 3 con, por ejemplo, ácido crómico y deshi-
 dratación del grupo hidroxilo de la posición 5 adecuada-
 5 mente en condiciones ácidas o básicas. La isomerización
 del sustituyente de la posición 6 β puede llevarse a ca-
 bo por tratamiento con ácido o base.

Un enlace doble $\triangle^{9(11)}$, si está presente, pue-
 de convertirse en el compuesto 9 α -bromo-11 β -hidroxila-
 10 do o en un éster del mismo por métodos conocidos per se
 y transformarse después en condiciones básicas en un
 9 β , 11 β -époxi-do, el cual puede abrirse subsiguiente-
 mente con un ácido halogenado para dar el correspondiente
 derivado 9 α -halo-11 β -hidroxilado que se puede oxidar
 15 luego a la correspondiente 9 α -halo-11-cetona.

La introducción de un grupo hidroxilo en la posi-
 ción 11 puede realizarse microbiológicamente, p. ej. por
 incubación con un microorganismo capaz de producir hidro-
 xilación en la posición 11 tal como Curvularia o un Rhizo-
 20 pus, después de lo cual el grupo hidroxilo de la posición
 11 puede oxidarse a un grupo ceto en posición 11, acilarse
 o deshidratarse para formar un enlace doble $\triangle^{9(11)}$.

Un enlace doble $\triangle^{9(11)}$ se puede convertir en
 un derivado dihalogenado en las posiciones 9,11 tal como
 25 el dicloruro por adición de un halógeno tal como el cloro.



410529

Después de la elaboración del grupo $\Delta^{1,4}$ -3-cetona, un grupo aciloxi en posición 11β , si está presente, se puede hidrolizar al correspondiente derivado hidroxilado en la posición 11β en condiciones relativamente suaves con álcali alcohólico, y el grupo hidroxilado en la posición 11β así formado puede ser oxidado luego, en caso deseado, a la correspondiente cetona en la posición 11 .

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

3β -Hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona

Una mezcla de 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (25 g), clorhidrato de dimetilamina (50 g), paraformaldehído (15 g) y ácido clorhídrico 2N (1,5 ml) se calentó a reflujo en alcohol iso-amílico (500 ml) durante 2 horas y 15 minutos, después de lo cual se añadió más paraformaldehído (15 g). Transcurrida una hora más, la solución enfriada se agitó con agua, y el sólido cristalino así obtenido se filtró, se lavó con agua y luego con éter y se secó, para dar el clorhidrato de 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- 21 -dimetilaminometil- Δ^5 -pregnen-20-ona (8,0 g).

El filtrado se lavó hasta neutralidad con salmuera, extrayéndose luego por retroceso los lavados con alco-

410529

20



hol iso-amílico. La fase orgánica se concentró a pequeño volumen, se diluyó con éter/cloruro de metileno y se dejó durante una noche en el refrigerador. Después de filtrar, el sólido se lavó con cloruro de metileno y se secó para dar una cantidad adicional del clorhidrato de amina (1,0 g).

El clorhidrato de 3β -hidroxi-16 α ,17 α -dimetil-21-dimetilaminometil- Δ^5 -pregnen-20-ona (8,9 g) se suspendió en hidróxido de potasio 1,0 N (450 ml) y se agitó con éter (900 ml) y cloruro de metileno (150 ml) durante varios minutos. La capa orgánica se lavó luego hasta reacción neutra con agua, se secó y se evaporó para dar la amina libre en forma de un sólido cristalino. Este se disolvió en cloruro de metileno (90 ml) y bromuro de etilo (18 ml). La solución se dejó reposar durante una noche, después de lo cual se separó por filtración el bromuro cuaternario (8,9 g) y se lavó con cloruro de metileno.

La sal de bromuro cuaternario se disolvió en isopropanol al 25% en agua (1900 ml) y se añadió bicarbonato potásico saturado (115 ml). El precipitado fino que se formó se extrajo en éter (500 ml), y este extracto se lavó hasta neutralidad con agua, se secó y se evaporó para dar un sólido (6,4 g). Este se disolvió en isopropanol (320 ml) y se hidrogenó sobre un catalizador constituido por carbón vegetal con 10% de paladio (0,7 g) durante 30 minutos. El

410529



catalizador se separó por filtración y la solución se diluyó con agua para dar un sólido fino, que se extrajo en cloruro de metileno (500 ml), se secó y se evaporó para dar un sólido gomoso (6,0 g). La cristalización en acetona/hexano dió 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona pura, p.f. 174-177°C.

El procedimiento anterior, cuando se llevó a cabo con 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregnen-20-ona y 3β -hidroxi- $16\beta,17\alpha$ -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregnen-20-ona, proporcionó 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregnen-20-ona (p.f. 156-157°C), y 3β -hidroxi- $16\beta,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregnen-20-ona (p.f. 133-134°C), respectivamente.

15

Ejemplo 2 3β -Hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona

A una solución agitada de 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (1 g) en tetrahidrofurano secado con sodio (25 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de litio-tritilo en tetrahidrofurano secado con sodio hasta que el color rojo del litio-tritilo justamente persistió. Se añadió luego yoduro de metilo (5 ml) rápidamente, con agitación enérgica. Al cabo de 30 minutos, la solución se evaporó a sequedad bajo vacío. El

17.1.73

- 15 -

410529



residuo, que era entonces un éter 3-metílico, se disolvió en éter (10 ml) y anhídrido acético (40 ml), y se enfrió la solución a 0°C. Se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (7 ml) previamente enfriado a 0°C, y la solución se dejó en un refrigerador durante una noche, después de lo cual se vertió sobre hielo. El producto gomoso (que era entonces el 3-acetato) se hidrolizó con carbonato de potasio en metanol, se purificó sobre una columna de sílice, y se cristalizó en acetona/hexano para dar 3 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (0,6 g), p.f. 174-178°C.

Ejemplo 3

15 3 β -Hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona

Se trató 3-benzoato de 3 β -hidroxi-16 α ,17 α -dimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (1 g) con litio-tritilo y yoduro de metilo como se ha descrito en el Ejemplo 2. La hidrólisis con hidróxido de potasio en metanol dió una mezcla del 3-alcohol y del 3-éter metílico que se convirtió en el 3-alcohol como en el Ejemplo 2. La purificación y cristalización dió la 3 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (0,7 g), idéntica a la descrita en el Ejemplo 1.

25

17.1.73

410529

29



Ejemplo 4

3 β -Hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona

5 Se trató éter 3 β -hidroxi-16 α ,17 α -dimetil-
 - Δ^5 -pregnen-20-ona 3-tetrahidropiránflico (1,45 g) con
 litio-tritilo y yoduro de metilo como se ha descrito en
 el Ejemplo 2. El producto bruto se disolvió en ácido acé-
 tico al 80% (25 ml) y se calentó durante 30 minutos. El
 sólido que se formó por adición de agua se aisló por fil-
 10 tración, se secó, y se cristalizó para dar 3 β -hidroxi-16 α ,
 17 α ,21-trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (0,85 g), idéntica a
 la descrita en el Ejemplo 1.

El mismo procedimiento, cuando se llevó a cabo
 con éter 3 β ,11 α -hidroxi-16 α ,17 α -dimetil- Δ^5 -pregnen-
 15 -20-ona bistetrahidropiránflico, y 16 α ,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -
 -5 β -pregnen-3,20-diona-3-dimetilcetal, dió como resulta-
 do la producción de 3 β ,11 α -dihidroxi-16 α ,17 α ,21-trime-
 til- Δ^5 -pregnen-20-ona (sólido amorfo); y de 16 α ,21,21-
 -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregnen-3,20-diona (p.f. 156-159°C),
 20 respectivamente.

Ejemplo 5

3 β -Hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregnen-20-
 25 -ona

410529

29



Una solución de litio-tritilo en THF seco se añá
 dió a una solución agitada de éter 3 β -hidroxi-16 α ,17 α -
 -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregnen-20-ona 3-tetrahidropiraníli-
 co (7 g) en THF seco (125 ml) en atmósfera de nitrógeno a
 5 0 $^{\circ}$ C, hasta que estuvo presente un pequeño exceso. Se añá-
 dió luego rápidamente yoduro de metilo seco (25 ml), con
 agitación enérgica, y al cabo de 30 minutos se evaporó la
 solución a sequedad bajo vacío. El residuo se hidrolizó en
 ácido acético al 80% (60 ml) durante 30 minutos en un baño
 10 de vapor, se enfrió, y el producto se precipitó con agua
 y se aisló mediante éter/cloruro de metileno. El extracto
 lavado y secado se evaporó, y el producto bruto se purifi-
 có en una columna de sílice y se cristalizó en acetona/he-
 xano para dar 3 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{9(11)}$ -
 15 5 α -pregnen-20-ona (4,2 g), p.f. 156-157 $^{\circ}$ C.

El procedimiento arriba indicado, cuando se lle-
 vó a cabo sobre 16 α ,17 α -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregnen-
 3,20-diona-3-dimetilcetal; 16 α -metil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregne-
 no-3,20-diona-3-dimetilcetal; 17-acetato de 16 α -metil-
 20 -17 α -hidroxi- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregnen-3,20-diona 3-dimetil-
 cetal; 16 α -metil-17 α -hidroxi- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregnen-3,20-
 -diona-3-dimetilcetal; 16 β ,17 α -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -preg-
 neno-3,20-diona-3-dimetilcetal; 16 α ,17 α ,21-trimetil-
 - $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregnen-3,20-diona-3-dimetilcetal; 16 α ,17 α ,
 25 21-trimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 β -pregnen-3,20-diona-3-dimetilce-



- tal; $16\alpha, 17\alpha$, -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5β -pregneno-3, 20-diona-3-dimetilcetal; y 6-fluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -dimetil- Δ^5 -pregneno-3, 20-diona-3-etilencetal, proporcionó $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3, 20-diona (p.f. 173-176°C);
- 5 $16\alpha, 21$ -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3, 20-diona (p.f. 157-159°C); 17-acetato de $16\alpha, 21$ -dimetil- 17α -hidroxi- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3, 20-diona (p.f. 198-204°C); 17-éter metílico de $16\alpha, 21$ -dimetil- 17α -hidroxi- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3, 20-diona (p.f. 189-194°C); $16\beta, 17\alpha, 21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3, 20-diona (p.f. 170-172°C);
- 10 $16\alpha, 17\alpha, 21, 21$ -tetrametil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3, 20-diona (p.f. 126-133°C); $16\alpha, 17\alpha, 21, 21$ -tetrametil- $\Delta^{9(11)}$ - 5β -pregneno-3, 20-diona (p.f. 113-116°C); $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5β -pregneno-3, 20-diona (p.f. 185-189°C);
- 15 y 6α -fluoro- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- Δ^4 -pregneno-3, 20-diona (p.f. 193,5-197,5°C), respectivamente.

Ejemplo 6

20 3β -Hidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona

- A una solución agitada de 3-acetato de 3β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -dimetil- 21 -bromo- Δ^5 -pregnen-20-ona (10 g) en tetrahidrofurano secado con sodio (250 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de metil-magnesio (1,0 N en tetrahidrofurano, 35 ml). Al cabo de 5 minu-
- 25

410529

29



tos, se añadió yoduro de metilo seco (50 ml) y se calentó la solución a reflujo durante una noche. Se separó el yoduro de metilo por evaporación, y se vertió el residuo enfriado en solución de cloruro amónico. El producto, después de

5 hidrólisis mediante hidróxido de potasio en metanol, era una mezcla de 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona, 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona, y 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21,21$ -tetrametil- Δ^5 -pregnen-20-ona. La cromatografía sobre sílice dió una mezcla

10 de los derivados trimetilico y tetrametilico que se purificó por cristalización en acetona/hexano para dar 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (2,0 g) (p.f. 174-177°C), idéntica a la descrita en el Ejemplo 1.

15

Ejemplo 7 3β -Hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona

A amoníaco líquido agitado (400 ml) que se mantenía a reflujo bajo un condensador "drikold", se añadió sodio (3,3 g) en pequeños trozos. Cuando se hubo decolorado

20 la coloración azul de la solución de sodio (lo cual puede ser catalizado por la adición de una sal férrica), se añadió gota a gota 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (10 g) disuelta en tetrahidrofurano secado con sodio (200 ml). Después de agitar durante 1,75 horas, se añ-

25

17.1.73

- 20 -

dió gota a gota yoduro de metilo seco (50 ml) diluido con tetrahidrofurano (200 ml). La solución se agitó luego durante la noche, dejando que se evaporase el amoníaco. El residuo se trató con una solución de cloruro amónico (6,0 g) en agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter (500 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con éter (2 x 250 ml), y los extractos etéreos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico diluido, con solución de tiosulfato sódico, y con agua, hasta neutralidad, se secaron y se evaporaron. El residuo se trató con trifluoruro de boro/anhídrido acético, y se hidrolizó luego para dar el 3-alcohol como se ha descrito en el Ejemplo 2. El producto era una mezcla de material de partida, 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona, y una pequeña cantidad de 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21,21$ -tetrametil- Δ^5 -pregnen-20-ona, a partir de la cual se aisló la 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (3,5 g), p.f. 174-177°C por el método descrito en el Ejemplo 6, resultando idéntica a la muestra descrita en el Ejemplo 1.

20

Ejemplo 8

11-Acetato de 3β - 11β -dihidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona

25

Una solución de 11-acetato de $3\beta,11\beta$ -dihidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- 5α -pregnan-20-ona-3-éter tetrahidropira-

17.1.73



29

410529

nílico (2 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se añadió a una solución agitada de litio-di-isopropilamida (1,1 equivalentes molares) en tetrahidrofurano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a -25°C . Al cabo de 30 minutos, se dejó que
5 la solución se calentase a -5°C , se añadió yoduro de metilo (10 ml) y se dejó que la mezcla de reacción se calentase a la temperatura ambiente. Después de ello se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético al 80% y se dejó en reposo durante la noche.
10 La adición de agua dió un sólido cristalino que se filtró, se lavó con agua, se secó y se cristalizó para dar 11-acetato de $3\beta, 11\beta$ -dihidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona (p.f. $178-181^{\circ}\text{C}$).

La repetición del procedimiento arriba indicado
15 con 11-acetato de 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -dimetil- 5α -pregnan-3,20-diona-3-dimetilcetal dió el 11-acetato de 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- 5α -pregnano-3,20-diona (p.f. $158-163^{\circ}\text{C}$).

20

Ejemplo 9

11-Propionato de $3\alpha, 11\beta$ -dihidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- 5β -pregnan-20-ona y 11-isoburato de $3\alpha, 11\beta$ -dihidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- 5β -pregnan-20-ona

25

Una solución de 11-acetato de $3\alpha, 11\beta$ -dihidroxi-



-16 α ,17 α -dimetil-5 β -pregnan-20-ona-3-tetrahidropiranyl-
 -éter (2 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml) se añadió a
 una solución agitada de litio-di-isopropilamida (2,2 equi-
 valentes molares) en tetrahidrofurano bajo nitrógeno a
 5 -25°C. Se dejó que se elevase la temperatura a -5°C, y se
 añadió yoduro de metilo (10 ml). El producto se hidrolizó
 y se trató como se ha descrito en el Ejemplo 8, aislándose
 mediante cloruro de metileno para dar una mezcla no crista-
 lina de 11-propionato de 3 α ,11 β -dihidroxi 16 α ,17 α ,21-
 10 -trimetil-5 β -pregnan-20-ona y 11-isobutirato de 3 α ,11 β -
 -dihidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 β -pregnan-20-ona (5:1).

Cuando se llevó a cabo el mismo procedimiento con
 11-acetato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -dimetil-5 β -pregnano-
 -3,20-diona-3-dimetilcetal, se obtuvo una mezcla no crista-
 lina de 11-propionato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-
 15 -5 β -pregnano-3,20-diona y 11-isobutirato de 11 β -hidroxi-
 -16 α ,17 α ,21-trimetil-5 β -pregnano-3,20-diona.

Ejemplo 10

20

3 β -Hidroxi-16 α ,17 α ,21,21-tetrametil- Δ^5 -pregnen-20-ona

A amoníaco líquido agitado (40 ml), que se man-
 tenía a reflujo bajo un condensador "drikold", se añadió
 sodio (1 g) en pequeños trozos. Cuando se hubo decolorado
 25 la coloración azul de la solución de sodio (lo cual puede

410529 29



catalizarse por la adición de una sal férrica), se añadió lentamente 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (1 g) disuelta en tetrahidrofurano secado con sodio (20 ml). Al cabo de 1,5 horas, se añadió gota a gota yoduro de metilo seco (5 ml) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar durante la noche, dejando que se evaporase el amoníaco, se añadió una solución de cloruro amónico (0,6 g) en agua (20 ml), y la mezcla resultante se extrajo con éter (50 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter (2 x 25 ml) y los extractos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico diluido, con solución de tiosulfato sódico y con agua, se secaron y se evaporaron para dar el producto en forma de un sólido gomoso. Este étermetílico en posición 3 se disolvió en éter (15 ml) y se trató con dietil-eterato de trifluoruro de boro (7 ml) y anhídrido acético (40 ml) a 0°C durante una noche, después de lo cual se vertió sobre hielo. Este producto se filtró, se hidrolizó con carbonato de potasio en metanol, y se cristalizó en acetona/éter para dar 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21,21$ -tetrametil- Δ^5 -pregnen-20-ona (0,7 g), p.f. 151-166°C.

Ejemplo 11

3β -Hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21,21$ -tetrametil- Δ^5 -pregnen-20-ona

25

Se trató el 3-éter tetrahidropiránfilico de 3β -

17.1.73



-hidroxi-16 α ,17 α , -dimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (1,4 g) con sodio (1 g) en amoníaco (40 ml) y yoduro de metilo (5 ml) como se ha descrito en el Ejemplo 10. El producto
5 bruto se disolvió en ácido acético al 80% (12 ml) y se calentó suavemente durante 30 minutos. El sólido que se formó al añadir agua se aisló por filtración, se secó y se cristalizó en acetona/éter para dar 3 β -hidroxi-16 α ,17 α , 21,21-tetrametil- Δ^5 -pregnen-20-ona (0,85 g) idéntica a la aislada en el Ejemplo 10.

10 Cuando se llevó a cabo el procedimiento arriba indicado con 16 α ,17 α -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregneno-3,20-diona-3-dimetilcetal, se produjo la 16 α ,17 α ,21,21-tetrametil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregneno-3,20-diona (p.f. 126-133°C).

15

Ejemplo 12

3 β -Hidroxi-16 α ,17 α ,21,21-tetrametil- Δ^5 -pregnen-20-ona

A una solución agitada de 3 β -hidroxi-16 α ,17 α , 21-trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (2 g) y acetato cúprico (0,1
20 g) en tetrahidrofurano secado con sodio (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, se añadió lentamente solución de bromuro de metil-magnesio (1,0 N en tetrahidrofurano) (60 ml). La solución se agitó durante 3 horas, después de lo cual se añadió yoduro de metilo seco
25 (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche.

410529

29



Se separó después el yoduro de metilo por evaporación, y la solución enfriada se vertió sobre agua (300 ml) que contenía cloruro amónico (10 g) y tiosulfato sódico (5 g). El producto sólido se filtró, se lavó con agua y se secó.

5 El producto se trató de nuevo por el mismo procedimiento, y en conjunto se repitió la reacción cinco veces, utilizándose cada vez el producto completamente seco procedente de la reacción previa.

10 El producto final se sometió a cromatografía sobre sílice, y se cristalizó en acetona/éter para dar 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21,21$ -tetrametil- Δ^5 -pregnen-20-ona (0,5 g) idéntica a la aislada en el Ejemplo 10.

Ejemplo 13

15

$16\alpha,17\alpha,21$ -Trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona

Una solución de 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregnen-20-ona (5,2 g) en acetona (50 ml) se trató con solución 8 N de ácido crómico (7 ml) por espacio de 10 minutos, con enfriamiento externo. Se destruyó el exceso de reactivo con isopropanol, y la mezcla se filtró, se lavó y se secó para dar $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona (4,9 g), p.f. 173-176°C.

25 El procedimiento arriba indicado, cuando se llevó a cabo con 3β -hidroxi- $16\beta,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ -



-pregnen-20-ona, y con 11-acetato de $3\beta, 11\beta$ -dihidroxi-
 - $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona, dió $16\beta, 17\alpha,$
 21 -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregnen-3,20-diona (p.f. 170-
 171,5°C), y 11-acetato de 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trime-
 5 til- 5α -pregnano-3,20-diona (p.f. 158-163°C), respectiva-
 mente.

Ejemplo 14

10 $16\alpha, 17\alpha, 21$ -Trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregnen-3,20-diona
 Una solución de $16\alpha, 17\alpha$ -dimetil - $\Delta^{9(11)}$ -
 - 5α -pregnen-3,20-diona-3-dimetilcetal (2 g) en tetrahidro-
 furano secado con sodio (50 ml) se añadió lentamente a una
 solución agitada de litio di-isopropilamida (1,5 equivalen-
 15 tes molares; preparada a partir de 1,23 ml de di-isopropil-
 amina) en tetrahidrofurano (8 ml) en atmósfera de nitróge-
 no a 0°C. La solución se agitó durante 30 minutos, dejándo-
 la que se calentase a la temperatura ambiente, y luego se
 enfrió de nuevo a 0°C, añadiéndose entonces rápidamente yo-
 20 duro de metilo (10 ml) con agitación enérgica. El baño de
 refrigeración se separó de nuevo y, después de agitar duran-
 te 30 minutos, se concentró la solución a vacío para sepa-
 rar el yoduro de metilo. Se añadió ácido acético al 80% (25
 25 ml), y la solución se dejó en reposo durante la noche. El
 producto se precipitó en forma de un sólido cristalino por



410529

adición lenta de agua. Se filtró, se lavó con agua y se se
có para dar $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-
-3,20-diona (1,8 g), p.f. 173-176°C.

5

Ejemplo 15

$16\alpha,17\alpha,21$ -Trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona

Una solución de $16\alpha,17\alpha$ -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -
-pregneno-3,20-diona-3-dimetilcetal (1 g) en tetrahidrofu
10 rano secado con sodio (25 ml) se añadió lentamente a una
solución agitada de litio-dietilamida (1,5 equivalentes
molares; preparada a partir de 0,45 ml de dietilamina) en
tetrahidrofurano (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C.
Se añadió a continuación yoduro de metilo seco (5 ml) y se
15 llevó a cabo la reacción y se trató la mezcla de reacción
exactamente como se ha descrito en el Ejemplo 14 para dar
 $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona
(0,9 g), idéntica a la preparada en el Ejemplo 14.

20

Ejemplo 16

$16\alpha,17\alpha,21$ -Trimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona

Una solución de 3β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trime
25 til- Δ^5 -pregnen-20-ona (10 g) en tolueno seco (100 ml) y
ciclohexanona (50 ml) se trató con una solución de isopro

17.1.73



póxido de aluminio (5 g) en tolueno (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos, y luego se enfrió y se trató con una solución de sal de Rochelle (20 g) en agua (50 ml). La mezcla se destiló con vapor de agua hasta que el destilado era transparente, y el producto se filtró, se secó, y se purificó sobre alúmina para dar 16 α ,17 α ,21-trimetil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona (7,72 g; p.f. 165-170 $^{\circ}$ C).

10

Ejemplo 173-Etoxi-16 α ,17 α -dimetil- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona

Se suspendió 16 α ,17 α -dimetil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona (5 g) en dioxano seco (50 ml) y ortoformiato de etilo (5 ml), y se añadió ácido p-toluensulfónico (250 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas y se añadió una porción adicional de ortoformiato de etilo (5 ml). Transcurrida una hora más, se trató la mezcla de reacción por adición de piridina (2 ml) seguida por solución de carbonato potásico al 5% (10 ml) y luego por agua. El sólido cristalino amarillo se filtró, se lavó, se secó, y se purificó en una columna de alúmina para dar 3-etoxi-16 α ,17 α -dimetil- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-ona (4,13 g).

25

410529

Ejemplo 1816 α ,17 α ,21-Trimetil- Δ^4 -pregnadieno-3,20-diona

Una solución de 3-etoxi-16 α ,17 α -dimetil- $\Delta^{3,5}$ -
 5 -pregnadien-20-ona (1 g) en tetrahidrofurano seco (25 ml)
 se añadió a una solución agitada de litio-di-isopropilami
 da (1,5 equivalentes molares) en tetrahidrofurano seco
 (10 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se dejó que la
 mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Se añadió des-
 10 pués yoduro de metilo (5 ml), y se agitó la mezcla de reac
 ción durante 30 minutos más. Se evaporó el exceso de yodu
 ro de metilo a presión reducida, y se vertió el residuo en
 solución de sulfito de sodio. El producto se filtró, se la
 vó, y se disolvió en ácido acético acuoso, calentándose lue
 15 go durante 30 minutos en un baño de vapor. El sólido que
 se formó al diluir con agua se filtró, se lavó, se secó y
 se purificó sobre sílice para dar 16 α ,17 α ,21-trimetil-
 - Δ^4 -pregneno-3,20-diona (p.f. 166-170°C).

20

Ejemplo 1916 α ,17 α ,21-Trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

Una solución de 16 α ,17 α -dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregna-
 dieno-3,20-diona (1,0 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml)
 25 se añadió a una solución agitada de litio-di-isopropilami

17.1.73

- 30 -



da (2,5 equivalentes molares) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la solución alcanzase la temperatura ambiente en el transcurso de 30 minutos y se añadió después yoduro de metilo (10 ml). Al
 5 cabo de 30 minutos adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con agua, el producto se filtró, se lavó, se secó, y se purificó en una columna de alúmina para dar 16 α ,17 α , 21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 164-165°C).

10

Ejemplo 2016 α ,17 α ,21-Trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona

A una solución agitada de 16 α ,17 α ,21-trimetil-
 - $\Delta^{9(11)}$ -5 β -pregneno-3,20-diona (30 g) en cloroformo
 15 (300 ml) y ácido acético (15 ml) a 0°C se añadió una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (6 ml). Se añadió gota a gota bromo (9,3 ml) en forma de una solución al 10% en cloroformo, seguido por solución de acetato sódico al 10% hasta que la solución de reacción dejó de ser
 20.. ácida al Rojo Congo.

La capa orgánica se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución de carbonato sódico y luego con
 .. agua hasta neutralidad, se secó y se evaporó para dar
 ... 2 β ,4 β -dibromo-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 β -pregne
 25 no-3,20-diona (45 g). Este producto total se añadió a una

29 ENE 1973

410529

suspensión agitada de carbonato cálcico (45 g) y bromuro de litio (22,5 g) en dimetilacetamida (900 ml) en atmósfera de nitrógeno, se hirvió durante 10 minutos, se enfrió y se vertió en agua agitada (5000 ml) y ácido acético (90 ml). El producto se filtró, se lavó con agua, se disolvió en benceno y se secó sobre sulfato sódico, y la solución secada se pasó a través de una columna de alúmina. La columna se lavó con éter, y los eluatos reunidos se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó en una columna de sílice y se cristalizó en cloruro de metileno/metanol para dar 16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (9 g), p.f. 170-175°C.

Ejemplo 21

15

16 α ,17 α ,21-Trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona

20

Se calentó a reflujo 16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5 α -pregneno-3,20-diona (5,2 g) en tolueno (70 ml) durante 18 horas con diclorodicianobenzoquinona (7,6 g). La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se lavó con agua y con solución de carbonato potásico, se secó sobre sulfato sódico, y se hizo pasar a través de una columna corta de alúmina. El eluato y los líquidos de lavado se evaporaron a sequedad y el residuo se disolvió en etanol (30 ml) que contenía 10% de ácido acético. Esta so-

25

lución se calentó a reflujo durante dos horas con Reactivo P de Girard (1 g), se vertió luego en solución diluida de hidróxido sódico, y se extrajo en cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en acetona/éter para dar $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (2 g), p.f. 170-175°C.

Cuando se llevó a cabo el procedimiento arriba indicado con $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5β -pregneno-3,20-diona; $16\alpha, 17\alpha, 21, 21$ -tetrametil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona; $16\alpha, 17\alpha, 21, 21$ -tetrametil- $\Delta^{9(11)}$ - 5β -pregneno-3,20-diona; $16\alpha, 21$ -dimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona; $16\alpha, 21, 21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona; $16\beta, 17\alpha, 21$ -trimetil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona; 11-acetato de 11β -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- 5α -pregneno-3,20-diona y $16\alpha, 17\alpha$ -dimetil-21-etil- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -pregneno-3,20-diona, se obtuvieron $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 170-175°C); $16\alpha, 17\alpha, 21, 21$ -tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 148-151°C); $16\alpha, 17\alpha, 21, 21$ -tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 148-151°C); $16\alpha, 21$ -dimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 142-146°C); $16\alpha, 21, 21$ -trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 158-161°C); $16\beta, 17\alpha, 21$ -trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 205-207°C); 11-acetato de

410529²⁹

11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-
-diona (p.f. 203-205 $^{\circ}$ C); y 16 α ,17 α -dimetil-21-etil-
- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 129-132 $^{\circ}$ C), res
pectivamente.

5

Ejemplo 22

11-Propionato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -
-pregnadieno-3,20-diona y 11-isobutirato de 11 β -hidroxi-
-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

10

La mezcla de 11-propionato de 11 β -hidroxi-16 α ,
17 α ,21-trimetil-5 β -pregnano-3,20-diona y 11-isobutirato
de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 β -pregnano-3,20-
-diona (1,9 g) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo
15 9) se deshidrogenó exactamente como se ha descrito en el
Ejemplo 21. El producto bruto se purificó por cromatogra-
fía sobre sílice para dar 11-propionato de 11 β -hidroxi-
-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f.
152-154 $^{\circ}$ C) y 11-isobutirato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-
20 -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 189-197 $^{\circ}$ C).

Ejemplo 23

9 β ,11 β -Epoxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-
-3,20-diona

25

17.1.73

- 34 -

Una solución de $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (2 g) en DMF (24 ml) que contenía ácido perclórico (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas con N-bromosuccinimida (1,55 g) en ausencia
 5 de luz. Se destruyó el exceso de reactivo con solución de bisulfito sódico, y la mezola de reacción se vertió en agua. El producto se filtró y se secó para dar formiato de 9α -
 -bromo- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno (2,6 g).

10 El bromo-formiato (2,6 g) se suspendió en metanol (30 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno con una solución de metóxido de sodio en metanol (6 ml; 1,1 N) durante media hora. La solución se neutralizó con ácido acético y se diluyó con agua. El producto gomoso se extrajo en éter,
 15 se lavó hasta neutralidad, se secó y se purificó en una columna corta de alúmina, y por último se cristalizó en éter para dar $9\beta,11\beta$ -epoxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,5 g), p.f. 125-131°C.

La repetición del procedimiento arriba indicado
 20 con $6\alpha,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; $16\alpha,17\alpha,21,21$ -tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; 6α -fluoro- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil-
 - $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; $16\alpha,21$ -dimetil-
 - $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; $16\alpha,21,21$ -trimetil-
 25 - $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; $16\beta,17\alpha,21$ -trime

410529

29 ENE 1973



5 til- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; y $16\alpha,17\alpha$ -dimetil-21-etil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona proporcionó $6\alpha,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrametil- $9\beta,11\beta$ -epoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; $9\beta,11\beta$ -epoxi- $16\alpha,17\alpha,21,21$ -tetrametil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 146-153°C); 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epoxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 180-182°C); $9\beta,11\beta$ -epoxi- $16\alpha,21,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 135-142°C); $9\beta,11\beta$ -epoxi- $16\beta,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 138-140°C); y $9\beta,11\beta$ -epoxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil-21-etil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (no cristalina) respectivamente.

15

Ejemplo 24

9α -Fluoro- 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

Se hizo pasar fluoruro de hidrógeno gaseoso a través de una mezcla de cloroformo seco exento de etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) a -40°C hasta que se hubieron absorbido 3 g. Se añadió $9\beta,11\beta$ -epoxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,2 g) en cloroformo seco (6 ml) a una solución de fluoruro de hidrógeno (3 g) en cloroformo (2 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) a -40°C y se lavó en dicha solución con más cloroformo (7 ml).

17.1.73



La mezcla de reacción se dejó en un baño de hielo durante cuatro horas, y se vertió luego con cuidado en agua de hielo que contenía carbonato potásico (20 g). Se evaporó el disolvente y el sólido resultante se filtró, se lavó y se secó. El producto bruto se purificó en una columna de sílice y se cristalizó en acetona/éter para dar 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (660 mg), p.f. 226-241 $^{\circ}$ C.

Cuando se llevó a cabo el mismo procedimiento con 6 α ,16 α ,17 α ,21-tetrametil-9 β ,11 β -epoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 9 β ,11 β -epoxi-16 α ,17 α ,21,21-tetrametil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epoxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 9 β ,11 β -epoxi-16 α ,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 9 β ,11 β -epoxi-16 α ,21,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 9 β ,11 β -epoxi-16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; y 9 β ,11 β -epoxi-16 α ,17 α -dimetil-21-etil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona, proporcionó 6 α ,16 α ,17 α ,21-tetrametil-9 α -fluoro-11 β -hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21,21-tetrametil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 238-244 $^{\circ}$ C); 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 252-265 $^{\circ}$); 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 247-248 $^{\circ}$ C); 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,



21,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 235-237°C); 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 200-201°C); y 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -dimetil-21-etil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 212-221°C), respectivamente.

Ejemplo 25

10 9 α -Cloro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

Se disolvió 16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$,9(11)-pregnatrieno-3,20-diona (500 mg) en dioxano acuoso al 10% (20 ml) enfriado a 10°C y se añadió ácido perclórico al 72% (0,1 ml), seguido por N-clorosuccinimida (0,3 g), agitando-se la mezcla de reacción durante la noche. Se separó el agua del producto, se filtró, se secó y se recristalizó en cloruro de metileno para dar 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (350 mg), p.f. 257-259°C.

Ejemplo 26

25 9 α ,11 β -Dicloro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

Se disolvió 16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (850 mg) en una mezcla de cloroformo (45 ml) y piridina (5 ml). Se hizo pasar cloro seco a través de la solución durante 45 segundos, y se agitó luego la mezcla de reacción durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se destruyó el exceso de cloro por adición de solución de sulfito sódico, y se filtró la mezcla para separar el azufre. Se lavó sucesivamente la fase orgánica con agua, HCl 2 N, agua, solución saturada de bicarbonato potásico, y agua hasta neutralidad. El extracto secado se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó después en una columna de sílice y se cristalizó en metanol para dar 9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (500 mg), p.f. 200-210°C.

La repetición del mismo procedimiento con 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; 6 α ,16 α ,17 α ,21-tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; y 16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona, dió 6 α -fluoro-9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 225-240°C, descomp.); 6 α ,16 α ,17 α ,21-tetrametil-9 α ,11 β -dicloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 218-234°C, descomp.); y 9 α ,11 β -dicloro-16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 165-166°C), respectivamente.

410529

29 BNE 1973

Ejemplo 27

9 α -Fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,11,20-
triona

5 A una solución agitada de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (500 mg) en acetona (30 ml) a la temperatura ambiente se añadió lentamente reactivo de ácido crómico de Jones 7,9 N (1 ml). Al cabo de 10 minutos, se añadió isopropanol para destruir el exceso de reactivo, y se precipitó el producto por adición lenta de agua, se filtró y se secó. Una solución del sólido en cloruro de metileno se hizo pasar a través de una columna corta de alúmina, se evaporó a sequedad y se cristalizó el residuo en acetona/hexano para dar 9 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,11,20-triona (440 mg), p.f. 190-215°C.

15 Cuando se llevó a cabo el mismo procedimiento con 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21,21-tetrametil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 11 β -hidroxi-16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; y 6 α -fluoro-11 α -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona, los



productos obtenidos fueron 9 α -cloro-16 α ,17 α ,21-trimetil-
 - $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,11,20-triona (p.f. 242-245 $^{\circ}$ C); 9 α -
 -fluoro-16 α ,17 α ,21,21-tetrametil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,11,
 20-triona (p.f. 167-171 $^{\circ}$ C); 16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -
 5 -pregnadieno-3,11,20-triona (p.f. 247-249 $^{\circ}$ C); 9 α -fluoro-
 -16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,11,20-triona
 (p.f. 154-155 $^{\circ}$ C); 16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-
 -3,11,20-triona (p.f. 181-182 $^{\circ}$ C); y 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,
 21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,11,20-triona (p.f. 218-
 10 228 $^{\circ}$ C), respectivamente.

Ejemplo 28

15 9 α -Cloro-11 β -fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregna-
dieno-3,20-diona

Una solución de 16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$,9(11)-
 pregnatrieno-3,20-diona (2 g) en cloroformo (50 ml) y piri-
 dina (12 ml) se trató con una solución de fluoruro de hidró-
 geno (3 g) en tetrahidrofurano (8 ml) y cloroformo (4 ml)
 20 seguido por N-clorosuccinimida (1 g). Al cabo de una sema-
 na a la temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reac-
 ción en un exceso de solución de acetato sódico al 10% y el
 producto se aisló mediante cloruro de metileno. El produc-
 to bruto se purificó sobre gel de sílice y se cristalizó
 25 en éter para dar 9 α -cloro-11 β -fluoro-16 α ,17 α ,21-trime

29 ENE 1973

410529

til- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,2 g; p.f. 208-211°C).

Ejemplo 29

5 11 β -Hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-
-diona

Una solución agitada de 11-acetato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (22 g) en metanol (460 ml) se hidrolizó por adición de solución de hidróxido potásico a la temperatura ambiente. Se neutralizó el exceso de álcali con ácido acético y el producto se precipitó con agua, se filtró, lavó, secó, purificó en una columna de sílice, y cristalizó en cloruro de metileno/metanol para dar 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 230-273°C).

El procedimiento anterior, llevado a cabo sobre una mezcla de 11-propionato y 11-isobutirato de 11 β -hidroxi-16 α -17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; y 11-propionato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrieno-3,20-diona, dió 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 230-273°C) y 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 226-233°C), respectivamente.

25

Ejemplo 30

17.1.73

11 β -Hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

Una solución de 16 α ,17 α ,21-trimetil $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona (2,5 g) en tetrahidrofurano (50 ml) que contenía ácido perclórico se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente con N-bromosuccinimida (1,32 g). Se destruyó el exceso de reactivo con solución de bisulfito sódico, y la mezcla de reacción se vertió en agua. Se filtró el producto y se secó para dar 9 α -bromo-11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (3,15 g).

Se añadió la bromhidrina (3,15 g) en sulfóxido de dimetilo (80 ml) a una solución agitada de n-butano-tiol (4,7 ml) y acetato cromoso (9,5 g) en sulfóxido de dimetilo (42 ml); se dejó durante la noche a la temperatura ambiente y se vertió luego sobre solución de cloruro sódico. El producto se filtró, se secó, y se recrystalizó en cloruro de metileno/metanol para dar 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 230-269°C).

El mismo procedimiento, llevado a cabo sobre 6 α ,16 α ,17 α ,21-tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; 16 β ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; 16 α ,21-dimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; 16 α ,17 α ,21,21-tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona; 16 α ,21,21-trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona;

410529



no-3,20-diona; y $16\alpha,17\alpha$ -dimetil-21-etil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-diona, dió $6\alpha,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrametil- 11β -hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona; 11β -hidroxi- $16\beta,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 232-240°C); 11β -hidroxi- $16\alpha,21$ -dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 201-204°C); 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21,21$ -tetrametil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 235-239°C); 11β -hidroxi- $16\alpha,21,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 208-214°C); y 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha$ -dimetil-21-etil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 221-227°C), respectivamente.

Ejemplo 31

15 11β -Hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona
 y 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^1 - 5α -pregneno-3,20-
-diona

Una solución de 11 -acetato de 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5α -pregneno-3,20-diona (10 g) en ácido acético (100 ml) se trató con una solución al 10% de bromo en ácido acético (2,73 ml). Una vez que se hubo completado la reacción, se añadió solución de acetato sódico y el sólido resultante se filtró, se lavó y se secó para dar el producto bruto (12 g).

25 El producto mono-bromado bruto se añadió a una

mezcla agitada y caliente de dimetilformamida (100 ml),
bromuro de litio (2,5 g) y carbonato cálcico (5 g) en
atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 10 minutos se enfrió
la mezcla de reacción, se vertió en ácido acético acuoso
5 y el producto se filtró, lavó y secó.

El producto bruto (9,2 g) se calentó a reflujo
durante 8 horas con hidróxido de potasio metanólico, se en-
frió, se neutralizó con ácido acético, y se vertió en agua.
El producto se filtró, se lavó con agua, se secó y se puri-
10 ficó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 11β -
-hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona
(p.f. 200-202°C) y 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^1 -
- 5α -pregneno-3,20-diona (p.f. 235-243°C).

El procedimiento anterior, llevado a cabo con
15 11 -propionato de 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5β -
-pregneno-3,20-diona dió una mezcla de 11β -hidroxi- $16\alpha,$
 $17\alpha,21$ -trimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona (p.f. 200-202°C)
y 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^1 - 5β -pregneno-3,20-
-diona (p.f. 252-265°C).

20

Ejemplo 32

11 -Propionato de 11β -hidroxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{4,6}$ -
-pregnadieno-3,20-diona

25

Se disolvieron 11 -propionato de 11β -hidroxi- $16\alpha,$

410529 29



17 α ,21-trimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona (3 g) y dicloro
 dicianquinona (1,94 g) en dioxano (50 ml). Se hizo pasar
 cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la solución hasta
 que comenzó a formarse un precipitado y se dejó la mezcla
 5 de reacción en reposo durante 20 minutos más. Se separó el
 sólido por filtración y se vertió el filtrado en solución
 acuosa de carbonato sódico. Se aisló el producto mediante
 éter y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
 para dar 11-propionato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trime
 10 til- $\Delta^{4,6}$ -pregnadieno-3,20-diona (2 g) en forma de un sólido amorfo.

Ejemplo 33

15 11-Propionato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrieno-3,20-diona

Una solución de 11-propionato de 11 β -hidroxi-16 α ,
 17 α ,21-trimetil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,8 g) en
 dioxano (40 ml) que contenía diclorodicianquinona (1,3 g)
 20 se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción
 enfriada se trató como se ha descrito en el Ejemplo 21 para
 dar 11-propionato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-
 - $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrieno-3,20-diona (p.f. 180-189°C).

25

Ejemplo 34

17.1.73

- 46 -

410529²⁹

a) Diacetato de 3 β ,11 α -dihidroxi-5 α ,6 α -epoxi-16 α ,17 α ,
-21-trimetil-5 α -pregnan-20-ona

Una solución de 3 β ,11 α -dihidroxi-16 α ,17 α ,21-
-trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (22 g) del Ejemplo 4 en cloro-
5 formo (220 ml) se agitó con ácido peracético (22 ml) y ace-
tato sódico (2,2 g) durante una hora, después de lo cual
se destruyó el exceso de perácido por adición cuidadosa de
solución de sulfito sódico. La fase orgánica se lavó hasta
reacción neutra, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó
10 a sequedad. El residuo gomoso se acetiló y se purificó pri-
meramente por cromatografía sobre sílice y luego por cris-
talización en metanol para dar diacetato de 3 β ,11 α -dihí-
droxi-5 α ,6 α -epoxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 α -pregnan-20-
-ona (10,5 g), p.f. 179-183°C.

15 b) 3,11-Diacetato de 3 β ,5 α ,11 α -trihidroxi-6 β -fluoro-
-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 α -pregnan-20-ona

Se disolvió diacetato de 3 β ,11 α -dihidroxi-5 α ,
6 α -epoxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 α -pregnan-20-ona (5 g)
en diglima (50 ml) y se trató con eterato de trifluoruro
20 de boro (5 ml) y una solución de fluoruro de hidrógeno en
diglima (4 ml de sol. 9 N). Al cabo de cinco minutos se
vertió la mezcla de reacción en agua (500 ml) que conte-
nía acetato sódico (5 g). Se filtró el producto y se secó
para dar 3,11-diacetato de 3 β ,5 α ,11 α -trihidroxi-6 β -
25 -fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 α -pregnan-20-ona (5,2 g)

410529

29



en forma de un sólido amorfo que no pudo cristalizarse.

c) 11-Acetato de $3\beta,5\alpha,11\alpha$ -trihidroxi- 6β -fluoro- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona

5 Se disolvió 3,11-diacetato de $3\beta,5\alpha,11\alpha$ -trihidroxi- 6β -fluoro- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona (5,2 g) en metanol (50 ml) y ácido perclórico al 70% (5 ml). Al cabo de 3 horas, se tamponó la mezcla de reacción con acetato sódico, se concentró y se vertió en agua (250 ml). Se extrajo el producto en éter, se lavó hasta reacción

10 neutra, se secó y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de sílice para dar 11-acetato de $3\beta,5\alpha,11\alpha$ -trihidroxi- 6β -fluoro- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona (4 g) en forma de una goma transparente que no pudo cristalizarse.

15 d) 11-Acetato de $5\alpha,11\alpha$ -dihidroxi- 6β -fluoro- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5α -pregnano-3,20-diona.

Una solución de 11-acetato de $3\beta,5\alpha,11\alpha$ -trihidroxi- 6β -fluoro- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona en acetona (20 ml) se trató con solución de ácido crómico

20 8 N (3 ml) gota a gota con agitación y enfriamiento externo. Una vez completada la oxidación, se añadió metanol para descomponer el exceso de reactivo y se diluyó la mezcla de reacción con agua (200 ml) para dar un producto gomoso que se extrajo con cloruro de metileno/éter. El extracto

25 lavado y secado se evaporó a sequedad para dar 11-acetato



de $5\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi- 6β -fluoro- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- 5α -pregnano-3,20-diona (3,8 g) en forma de una goma insoluble.

e) Acetato de 6α -fluoro- 11α -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha$ -21-trimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona

- 5 Se disolvió 11-acetato de $5\alpha, 11\alpha$ -dihidroxi- 6β -
-fluoro- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona (3,8 g) en
ácido acético (20 ml), y se hizo pasar cloruro de hidrógeno
gaseoso a través de la solución durante 10 minutos. Después
de dejar en reposo a la temperatura ambiente durante 15 ho-
10 ras, se vertió la solución en agua (250 ml) y se extrajo el
producto en cloruro de metileno/éter. El extracto se lavó
hasta reacción neutra, se secó y se evaporó a sequedad. El
producto bruto se purificó en una columna corta de alúmina
y se cristalizó en acetona/éter para dar acetato de 6α -
15 -fluoro- 11α -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- Δ^4 -pregneno-
-3,20-diona (2,8 g), p.f. 174-178°C.

Ejemplo 35

20 Acetato de 6α -fluoro- 11α -hidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil-
- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

- 25 Se calentó a reflujo acetato de 6α -fluoro- 11α -
-hidroxi- $16\alpha, 17\alpha, 21$ -trimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona
(2,7 g) en benceno (30 ml) durante 15 horas con 2,3-diclo-
ro-5,6-dicianbenzoquinona (1,7 g). La mezcla de reacción

410529

29



se enfrió, se filtró, y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó en una columna corta de alúmina y se cristalizó para dar acetato de 6 α -fluoro-11 α -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,75 g), p.f. 136-144°C.

5

Ejemplo 36

6 α -Fluoro-11 α -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

10

Se disolvió acetato de 6 α -fluoro-11 α -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,6 g) en metanol (30 ml) y se calentó a reflujo con carbonato potásico (0,5 g) durante una hora. La solución se enfrió, se acidificó, se vertió en agua, y el sólido se filtró, se lavó y se secó para dar 6 α -fluoro-11 α -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,4 g), p.f. 175-182°C.

15

20

Ejemplo 37

a) 11-Mesilato de 6 α -fluoro-11 α -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

Se disolvió 6 α -fluoro-11 α -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (1,4 g) en pir

25

17.1.73

- 50 -



dina (10 ml), se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de me-
 tasulfonilo (0,8 ml). Se dejó en reposo la mezcla de reac-
 ción a 0°C durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reac-
 ción en hielo y el producto se filtró, se lavó y se secó
 5 para dar 11-mesilato de 6 α -fluoro-11 α -hidroxi-16 α ,17 α ,
 21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona, que no se puri-
 ficó más.

b) 6 α -Fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrie-
 no-3,20-diona

10 Se disolvió el 11-mesilato de 6 α -fluoro-11 α -hi-
 droxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona
 bruto (1,75 g) en dimetilformamida (30 ml) que contenía
 acetato sódico anhidro (1,5 g) y se calentó a reflujo du-
 rante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió, se ver-
 15 tió en agua (500 ml), y el producto bruto se filtró, se
 lavó y se disolvió en cloruro de metileno. La solución se
 secó, se evaporó a sequedad, y el producto se purificó en
 una columna corta de alúmina y se cristalizó en metanol pa-
 ra dar 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -preg-
 20 natrieno-3,20-diona (0,82 g), p.f. 192-202°C.

Ejemplo 38

25 6 α ,16 α ,17 α ,21-Tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrieno-3,20-
 -diona

410529 29



Se añadió diacetato de $3\beta,11\alpha$ -dihidroxi- $5,6\alpha$ -
-epoxi- $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- 5α -pregnan-20-ona (5 g) di-
suelto en benceno secado con sodio (100 ml) durante 15 mi-
nutos a una solución agitada de bromuro de metil magnesio
5 (obtenido a partir de 2 g de magnesio) en éter (85 ml) en
atmósfera de nitrógeno. Durante la adición, se calentó la
mezcla de reacción de tal modo que el éter destiló lenta-
mente y, una vez completada la adición, se añadió una can-
tidad adicional de benceno secado con sodio y se continuó
10 el calentamiento, con destilación, hasta que la temperatu-
ra del vapor hubo alcanzado los 80°C . La mezcla de reacción
se calentó luego a reflujo durante seis horas.

Se vertió la mezcla enfriada en agua de hielo que
contenía ácido sulfúrico 5 N (25 ml) y se separó la fase
15 orgánica, se lavó hasta neutralidad, se secó sobre sulfa-
to sódico, y se evaporó a sequedad. El residuo se reacetiló
con piridina/anhidrido acético de la manera usual, y se
purificó en una columna de sílice para dar $3,11$ -diacetato
de $3\beta,5\alpha,11\alpha$ -trihidroxi- $6\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrametil-
20 - 5α -pregnan-20-ona (4,9 g) en forma de una goma insoluble.

Este producto se convirtió, por la misma serie
de reacciones que se han descrito en los Ejemplos 34c -
37b para dar $6\alpha,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrametil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -
-pregnatrieno-3,20-diona, p.f. $160-165^{\circ}\text{C}$.

25

17.1.73

- 52 -



Ejemplo 39

a) 3-Acetato de 3 β -hidroxi-5 α ,6 α -epoxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 α -pregnan-20-ona

5 Una solución de 3 β -hidroxi-16 α ,17 α ,21-trimetil- Δ^5 -pregnen-20-ona (20 g) en cloroformo (200 ml) a 0 $^{\circ}$ C se trató con ácido peracético (20 ml) que contenía acetato sódico (2 g). Se dejó que la solución agitada se calentase a la temperatura ambiente y, al cabo de 1,5 horas,
 10 se enfrió la mezcla de reacción a 5 $^{\circ}$ C y se trató con solución de sulfito sódico. El producto se extrajo con cloruro de metileno, se lavó, se secó y se evaporó a sequedad.

El residuo gomoso se acetiló y se cristalizó en cloruro de metileno/metanol para dar 3-acetato de 3 β -hidroxi-5 α ,6 α -epoxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 α -pregnan-20-ona
 15 (p.f. 180-186 $^{\circ}$ C).

b) 6 α ,16 α ,17 α ,21-Tetrametil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona

Se trató 3-acetato de 3 β -hidroxi-5 α ,6 α -epoxi-16 α ,17 α ,21-trimetil-5 α -pregnan-20-ona (15 g) con bromuro de metilmagnesio exactamente como se ha descrito en el
 20 Ejemplo 43.

La mezcla enfriada se trató del modo usual para dar 3 β ,5 α -dihidroxi-6 β ,16 α ,17 α ,21-tetrametil-5 α -pregnan-20-ona.

25 El 3 β ,5 α -diol bruto (14,5 g) disuelto en aceto-

410529



na (450 ml) se oxidó con solución 8 N de ácido crómico por el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, para dar 5 α -hidroxi-6 β ,16 α ,17 α ,21-tetrametil-5 α -pregnan-3,20-diona.

La 5 α -hidroxi-6 β ,16 α ,17 α ,21-tetrametil-5 α -pregnan-3,20-diona bruta (13,9 g) se agitó durante una noche en ácido acético (200 ml) que contenía cloruro de hidrógeno a la temperatura ambiente y se trató para dar 6 α ,16 α ,17 α ,21-tetrametil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona (p.f. 162-166°C).

10

Ejemplo 406 α -Fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

15

Una solución de 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona (3,35 g) y 2,3-dicloro-5,6-dicianbenzoquinona (2,44 g) en benceno (50 ml) se calentó a reflujo con agitación durante la noche. La solución se enfrió y la hidroquinona se separó por filtración. El filtrado se diluyó con benceno, se lavó con agua, con solución de bicarbonato potásico, luego con salmuera hasta reacción neutra, se secó, se concentró a vacío y se hizo pasar a través de una columna de alúmina, efectuando después el lavado de la misma con éter. Se evaporó el disolvente y se cristalizó el residuo en cloruro de metileno/metanol para dar 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona

20

25

17.1.73

410529



(2,35 g), p.f. 190-193°C.

El procedimiento arriba indicado, cuando se llevó a cabo con $6\alpha,16\alpha,17\alpha$ -21-tetrametil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona, dió $6\alpha,16\alpha,17\alpha,21$ -tetrametil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona (p.f. 149-156°C), y cuando se llevó a cabo con $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- Δ^4 -pregneno-3,20-diona dió $16\alpha,17\alpha,21$ -trimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-3,20-diona.



Ejemplo 41 **410529**

16 α ,17 α -Dimetil-21-etil- $\Delta^9(11)$ -5 α -pregneno-3,20-diona

5 Una solución de 16 α ,17 α -dimetil- $\Delta^9(11)$ -5 α -
 -pregneno-3,20-diona-3-dimetilcetal (2 g) en tetrahidrofuro
 rano secado con sodio (50 ml) se añadió lentamente a una
 solución agitada de litio-di-isopropilamida (1,5 equiva-
 lentes molares; preparada a partir de 1,23 ml de di-isopro-
 pilamina) en tetrahidrofurano (8 ml) en atmósfera de nitró-
 10 geno a 0°C. La solución se agitó durante 30 minutos, dejan-
 do que se calentase a la temperatura ambiente, después de
 lo cual se enfrió de nuevo a 0°C, y se añadió rápidamente
 yoduro de etilo (12 ml) con agitación enérgica. Se retiró
 15 nuevamente el baño refrigerante, y después de 30 minutos
 más se evaporó la solución a sequedad. Se disolvió el resi-
 duo en ácido acético al 80% (25 ml) y, después de 30 mi-
 nutos en un baño de vapor de agua, se precipitó el produc-
 to por adición lenta de agua. Se filtró el producto, se la-
 vó con agua, se secó y se cristalizó en acetona/hexano pa-
 20 ra dar 16 α ,17 α -dimetil-21-etil- $\Delta^9(11)$ -5 α -pregneno-
 -3,20-diona (1,8 g), p.f. 156-160°C.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada
 en Gran Bretaña, el día 12 de Enero de 1.972, con el N^o
 1534 (provisional), se acoge a los beneficios del artículo
 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

17.1.73

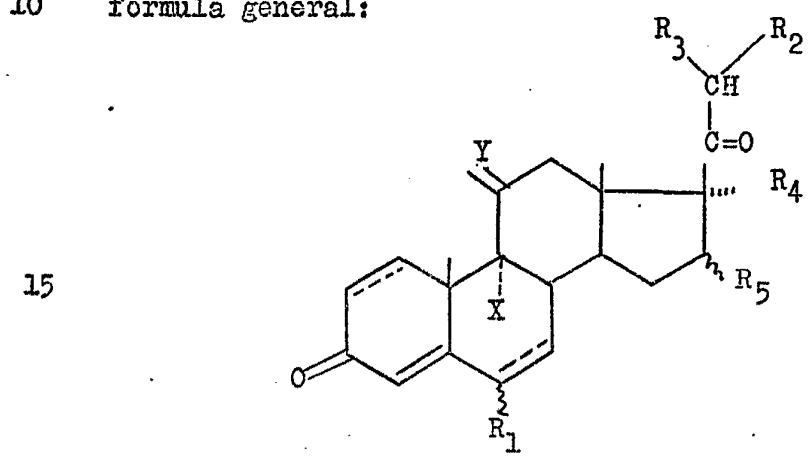


Reivindicaciones

410529

5 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de esteroideos alcoholados de la serie del pregnano que tienen la fórmula general:

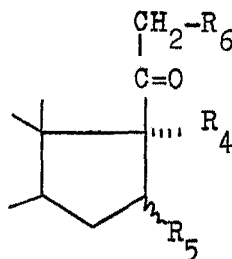


20 en la cual X = H ó halógeno, Y = H₂, H(OH), H(OAcilo), O ó H(halógeno), R₁ = H, CH₃ ó halógeno, R₂ = un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R₃ = H ó R₂,
R₄ = H (excepto cuando Y = H₂), OH, OAcilo, OAlcoholo, ó CH₃, R₅ = H ó un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos
25 de carbono y en el cual al menos uno de los sustituyentes

17.2.73

mce

5 R_4 y R_5 es un grupo alcoholo, y C_1-C_2 y C_6-C_7 son enlaces saturados o insaturados, que comprende mono-alcoholo en la posición 21, o dialcoholo en las posiciones 21,21, compuestos que tienen el grupo cetónico en la posición 20 de la serie del pregnano que tienen la fórmula parcial:



15 en la cual $R_4 = H, OH, OAlcoholo, OAcilo$ ó CH_3 , $R_5 = H$ ó un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y en la cual al menos uno de los sustituyentes R_4 y R_5 es un grupo alcoholo, y $R_6 = H$, excepto cuando el ion enolato se genera con reactivo de Grignard, en cuyo caso puede ser H ó halógeno, e introducir los otros sustituyentes deseados en los productos finales si no están todavía presentes en ellos, de acuerdo con métodos conocidos per se.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la mono-alcoholación en la posición 21 ó la dialcoholación en las posiciones 21,21 se lleva a cabo tratando los derivados de pregnano que tienen el grupo cetónico en la posición 20 con un
25 metal alcalino o con un compuesto organometálico en un di-

MGE



solvente apropiado a fin de producir el enolato que tiene el grupo \triangle en la posición 20, y tratando el enolato que tiene el grupo \triangle en la posición 20 con un haluro de alcoholo.

5 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza litio-tritilo como compuesto organometálico.

10 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza un reactivo de Grignard como compuesto organometálico.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza una amida de metal alcalino como compuesto organometálico.

15 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza litio-di-isopropilamida como compuesto organometálico.

20 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª-6ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto dialcoholado se prepara por tratamiento de un compuesto mono-alcoholado en la posición 21 que tiene el grupo cetónico en la posición 20 de acuerdo con los métodos de las reivindicaciones 2ª-6ª.

25 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª-7ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto de partida que tiene el grupo cetónico en la posi-

mc

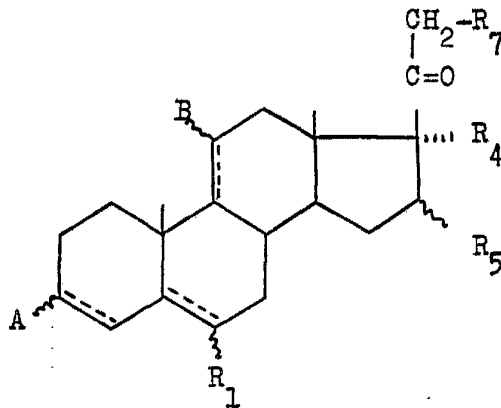
410529

29



ción 20 de la serie del pregnano tiene la fórmula:

5



10

en la cual R₁, R₄ y R₅ tienen los significados que se han definido arriba, A = un grupo hidroxilo o cetónico protegido, B = hidrógeno o un grupo α - ó β -hidroxilo protegido, R₇ = R₆ ó R₂ como se han definido arriba, y C₃-C₄, C₅-C₆ y C₉-C₁₁ pueden ser saturados o insaturados, y la mono-alcoholación en la posición 21 ó la dialcoholación en las posiciones 21,21 va seguida por la hidrólisis del grupo hidroxilo o cetónico protegido en la posición C-3 y la hidrólisis de un grupo 17 α -aciloxi o 17 α -éter si está presente, seguida después por la oxidación de un grupo 3-hidroxilo si está presente, para proporcionar un 3-ceto-esteroide ó un Δ^4 -3-ceto-esteroide, después de lo cual, si se desea, se introducen enlaces dobles adicionales en las posiciones C₁-C₂, C₄-C₅ y/o C₆-C₇ y/o se introduce un sustituyente en la posición 6 y/o se introduce un

20

25

17.1.73

- 60 -

410529

29 ENE. 1973



5 enlace doble $\Delta^{9(11)}$ y/o se convierte en el grupo 9α -ha-
lo-11 β -hidroxi, el grupo 9α -halo-11 β -aciloxi, el grupo
9 α -halo-11-ceto ó el grupo $9\alpha,11\beta$ -dihalo, y/o se intro-
duce un grupo 11-hidroxi o se hidroliza un grupo 11-hidro-
xi protegido y, si se desea, se oxida a un grupo cetónico
10 en la posición 11, por métodos conocidos per se.

9ª.- Procedimiento para la preparación de este-
roides alcoholados de la serie del pregnano.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y una hojas escri-
tas a máquina, por una sola cara.

Madrid, 29 ENE. 1973

P. A.

Alberto de Elzaburu
Per Poderi

17.1.73

A.R.A.

- 61 -

MLE