

428132

30 AGO



P.- 58.082

3.01.2 OA/6596-882

CO7C, CO7D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
ESTEROIDES ALCOHILADOS DE LA SERIE DEL PREG-
NANO"

(Clase Internacional CO7c, CO7d, A61k)

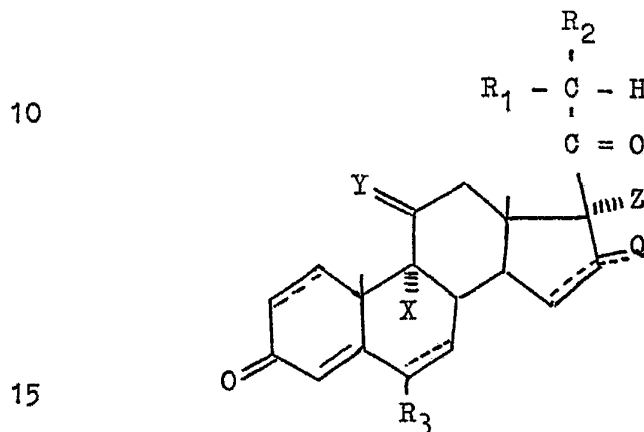
19.8.74
H.M.C.



30

La presente invención se refiere a nuevos esteroides de la serie del pregnano alcoholados en posición 21, y a procedimientos para su preparación.

Más particularmente, la invención se refiere a nuevos esteroides alcoholados en posición 21 de la fórmula



en la que

X = H ó halógeno

Y = H₂, H(OH), H(Oacilo), O ó H(halógeno);

20 R₁ = grupo alcoholado que tiene 1-4 átomos de C;

R₂ = R₁ ó H;

R₃ = H, CH₃ ó halógeno;

Z = OH, Alcoholado u Oacilo, o forma, conjuntamente con R₄, un grupo como se indica más adelante;

25 Q = (cuando C₁₅-C₁₆ es saturado) alcoholideno que tie-



30 AGO. 1974

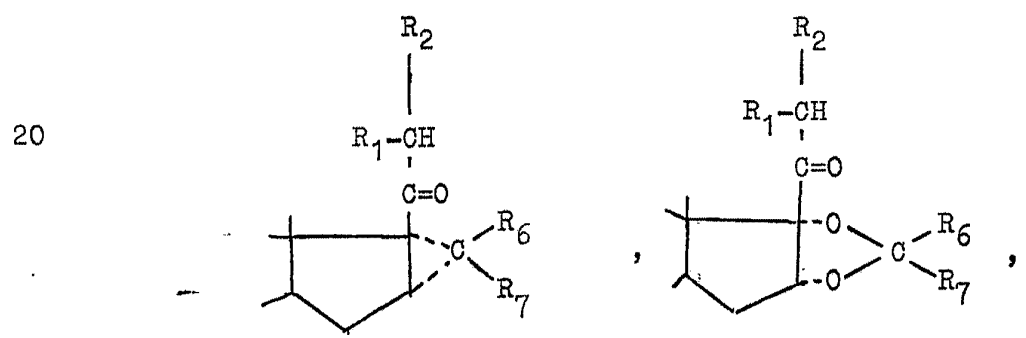
ne 1-4 átomos de C ó (betaH) (alfaR₄), donde R₄, juntamente con Z, es alcoholidendioxi que tiene 3-5 átomos de carbono, alcoholideno que tiene 1-4 átomos de C, aralcoholideno que tiene 7-8 átomos de C, alcoholeno de la fórmula

$$\begin{array}{c} \text{---- C} \quad \text{--- C ----} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{A B} \quad \text{A B} \end{array}$$

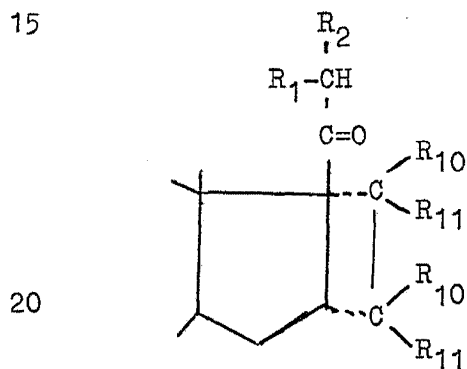
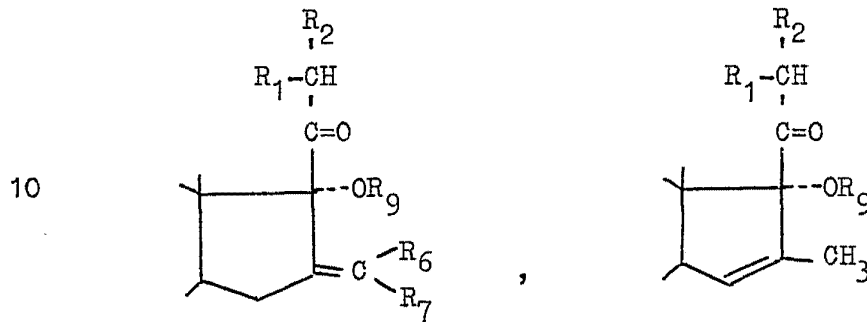
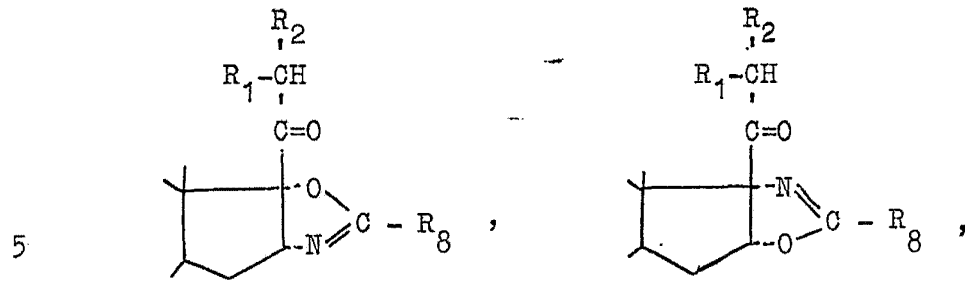
donde A = H ó

halógeno y B = H, halógeno, alcoholo (1-4 C), haloalcoholo, alcoxi o fenilo, o un grupo $\overline{[17, \text{alfa}, 16 \text{ alfa-d}]}$ ó $\overline{[16 \text{ alfa}, 17 \text{ alfa-d}]}$ -oxazolino, donde el átomo de C en posición 2' puede estar sustituido por alcoholo (1-4 C) o fenilo; ó Q = (cuando C₁₅-C₁₆ es insaturado) metilo o halometilo; C₁-C₂ y C₆-C₇ puede ser saturado o insaturado; y siendo halógeno preferiblemente F ó Cl.

Son de importancia particular los compuestos de pregnano alcoholados en posición 21 que tienen la fórmula parcial



25



donde R_1 y R_2 tienen los significados dados anteriormente, $R_6 = H$ ó metilo, $R_7 = H$ o metilo, $R_8 = H$, metilo o fenilo, $R_9 = H$, alcoholo o acilo, $R_{10} = H$ ó halógeno, y $R_{11} = H$, halógeno o metilo.



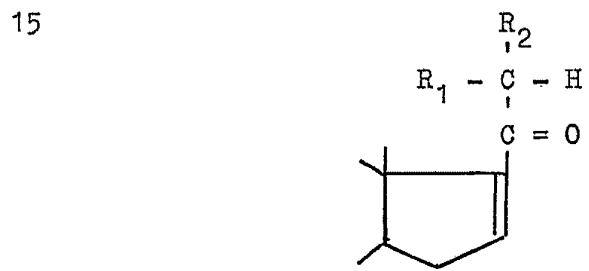
Son ejemplos específicos de compuestos según la invención la 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y su análogo fluorado en 9alfa; la 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-propilidenodioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y su análogo fluorado en 9alfa; la 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-d $\bar{7}$ -2'-metil-oxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y su análogo fluorado en 9alfa; la 9alfa-fluoro-16alfa,17alfa-propilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,11,20-triona; 9alfa,11beta-dicloro-16alfa,17alfa-propilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona; 6alfa-fluoro-16alfa,17alfa-propilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona; 9alfa-fluoro-16alfa,17alfa-d $\bar{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,11,20-triona; 11beta-17alfa-dihidroxi-16,16-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20,diona; 11beta-hidroxi-17alfa,16alfa-d $\bar{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y su análogo fluorado en 9alfa; 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y su análogo fluorado en 9alfa.

Los nuevos compuestos de la invención poseen fuertes propiedades antiinflamatorias cuando se aplican localmente y causan pocos o ningún efecto timolítico, adrenolítico y de retención de sal sistemático



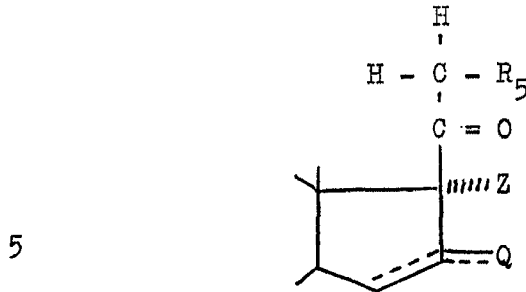
general, y por tanto muestran una disociación marcada de la acción local de la general. Por consiguiente, son muy útiles en el tratamiento de estados inflamatorios, especialmente los asociados con la piel y las reacciones alérgicas. Estos compuestos pueden administrarse tópicamente en forma de ungüentos, cremas, lociones o pulverizaciones y supositorios, o por inyección, por ejemplo intraarticularmente, para el tratamiento local de la inflamación, con posibilidad de combinación con otros ingredientes activos.

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de compuestos Δ^{16} -21-alcoholo-20-oxo- ó Δ^{16} -21,21-dialcohol-20-oxo de la serie del pregnano, que tienen la fórmula parcial



20 en la que R_1 y R_2 tienen los significados dados anteriormente, introduciendo los sustituyentes requeridos en las posiciones 15, 16 y/o 17 de los productos finales por métodos conocidos per se, o a partir de compuestos 20-oxo de la serie del pregnano que tienen la fórmula parcial

25



en la que Z y Q tienen los significados dados anteriormente y $R_5 = H$ ó halógeno, por monoalcoholación en 21 o dialcoholación en 21,21 de estos compuestos de 20-oxo, según los métodos descritos en la patente Belga 793958 del mismo autor (= Patente Sudafricana 72/9103 = Solicitud de Patente Holandesa 7300313).

Posteriormente pueden introducirse otros sustituyentes indicados en la fórmula de los productos finales, por métodos conocidos per se.

A partir de los compuestos de Δ^{16} -20-oxo como se ha indicado anteriormente, los diversos sustituyentes en la posición 15, 16 y/o 17 pueden introducirse como sigue:

Un compuesto de Δ^{16} -20-oxo adecuado se hace reaccionar por ejemplo con un compuesto diazoico apropiado en un disolvente orgánico adecuado, tal como éter o un hidrocarburo halogenado, y a una temperatura preferiblemente inferior a 20°C, para dar un $[17\alpha, 16\alpha\text{-c}7]$ -pirazolino-20-oxo-esteroide. Por

30 AGO 1974

tratamiento térmico del compuesto de pirazolina, efectuado usualmente a una temperatura de entre 100°C y 250°C, posiblemente en un disolvente inerte tal como decalina o tolueno, o por tratamiento con ácido (por ejemplo ácido perclórico, trifluoruro de boro o ácido trifluoroacético), se separa por escisión nitrógeno, dejando una mezcla de 16-alcohol- Δ^{16} -20-oxo- y 16,17-alcoholiden-20-oxo-esteroides, dependiendo la relación de uno a otro de las condiciones de reacción y de la elección del compuesto de partida, es decir el compuesto diazoico. Los isómeros pueden separarse por cromatografía o cristalización.

Un método muy conveniente para la preparación de 16-17-(metileno sustituido)-20-oxo-esteroides es el método descrito en la Memoria descriptiva Británica Nº 1.235.285.

El compuesto de 16-alcohol- Δ^{16} -20-oxo se convierte en el compuesto de 16beta-alcohol-16alfa,17-alfa-epoxi-20-oxo por reacción, por ejemplo, con hidróperóxido alcalino, después de lo cual el compuesto epoxídico se trata con un ácido en un disolvente adecuado, por ejemplo HI en dioxano acuoso, ácido p-toluensulfónico en benceno, HBr en ácido acético, y después es posible tratarlo con tratamiento reductor con níquel Raney, para obtener el 16-alcoholiden-17alfa-



hidroxi-20-oxo-esteroide, por ejemplo el compuesto de 16-metilen-17alfa-hidroxilo.

Además del compuesto de 16-alcoholideno, o en su lugar, se obtiene un Δ^{15} -16-metil-17alfa-hidroxi-20-oxo, según las condiciones de reacción. A este respecto se hace referencia a los métodos descritos en la Memoria descriptiva Británica Nº 1.016.955. Los isómeros pueden separarse y/o purificarse por cromatografía o cristalización.

El Δ^{16} -20-oxo-esteroide puede oxidarse, por ejemplo por medio de permanganato de potasio en una disolución tamponada, para producir el compuesto de 16alfa,17alfa-dihidroxi-20-oxo, que puede convertirse en el 16alfa,17alfa-alcoholendioxi-20-oxo-esteroide por reacción con una cetona o un aldehído, tales como acetona, acetaldehído, etil-metil-cetona, propionaldehído y similares. Se deja que la reacción tenga lugar en suspensión o disolución del esteroide en la cetona o el aldehído, con o sin un disolvente orgánico inerte presente (por ejemplo dioxano), y en presencia de un ácido mineral, por ejemplo HCl, HClO₄, p.TsOH (temp. entre 15 y 60°C, tiempo de reacción, 1-18 horas). Después de la reacción, el ácido se neutraliza y el producto se recupera.

Otro modo de llegar a los 16alfa,17alfa-al-



cohilendioxi-20-oxo-esteroides es hacer reaccionar el Δ^{16} -20-oxo-esteroide con hidropéroxido alcalino en presencia de metanol, para producir los compuestos 16alfa,17alfa-epoxídicos, abrir por escisión el grupo 5 16alfa,17alfa-epoxídico por reacción con ácido acético y una hidrazina, por ejemplo $H_2N.NHCO_2C_2H_5$, y tratar el compuesto de 16alfa-acetoxi-17alfa-hidroxi-20-hidrazona obtenido con ácido pirúvico/ácido acético, para obtener el compuesto de 16alfa-acetoxi-17alfa-hidroxi-20-oxo, y finalmente hacer reaccionar el 10 compuesto de 16alfa-acetoxi-17alfa-hidroxi-20-oxo con una cetona o un aldehído, por ejemplo acetona o acetaldehído, en un alcohol, por ejemplo metanol, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido perclórico, para 15 obtener el 16alfa,17alfa-alcohilendioxi-20-oxo-esteroide.

Puede obtenerse un 16alfa,17alfa-etilen-ó 16alfa,17alfa-(etileno sustituido)-20-oxo-esteroide haciendo reaccionar el Δ^{16} -20-oxo-esteroide con una 20 olefina, por ejemplo etileno o etileno sustituido, en una disolución orgánica, por ejemplo benceno o dioxano, por acción de luz ultravioleta (270-330 milimicras) durante 1-15 horas.

Un [17alfa,16alfa-d]-oxazolino-20-oxo-esteroide 25 puede obtenerse como sigue:

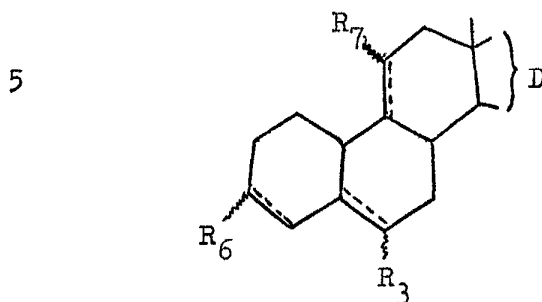
30 ABO 1974

diente 17alfa-acetato, que se reduce, por ejemplo con H_2/PtO_2 ó con H_2/Ni Raney, a la 16beta-amino-17alfa-acetoxi-20-ona. La 16beta-amino-17alfa-acetoxi-20-ona se convierte en el correspondiente compuesto de 16beta-cloramina por reacción con N-clorosuccinimida en, por ejemplo, cloruro de metileno. El calentamiento posterior de la 16beta-cloramino-17alfa-acetoxi-20-ona con acetato de potasio en un disolvente, por ejemplo dimetilformamida, da la 16-imino-17alfa-acetoxi-20-ona, que se acetila con anhídrido acético/ácido acético para obtener la Δ^{15} -16-acetamido-17alfa-acetoxi-20-ona. La hidrólisis subsiguiente con base, por ejemplo con carbonato de potasio/metanol, proporciona la Δ^{15} -16-acetamido-17alfa-hidroxi-20-ona, que se reduce con H_2/Pd sobre carbón vegetal a la 16alfa-acetamido-17alfa-hidroxi-20-ona. El cierre del anillo se efectúa calentando esta última con un ácido, por ejemplo ácido p-toluensulfónico, para producir el Δ^{16} alfa,17alfa-d γ -2'-metil-oxazolino-20-oxo-esteroide.

En todas las reacciones descritas anteriormente, los grupos reactivos o vulnerables presentes en cualquier lugar de la molécula del esteroide se protegen según métodos conocidos en la técnica.

Los materiales de partida para la preparación de los compuestos según la invención pueden ser

20-oxo-pregnanos de la fórmula



10 en la que

$R_3 = H, CH_3$ o halógeno, indicando las líneas de trazos dobles enlaces opcionales,

$R_6 =$ un grupo hidroxilo o ceto protegido,

$R_7 =$ hidrógeno o un grupo hidroxilo protegido, y

15 D indica la estructura de anillo D indicada por las fórmulas parciales dadas anteriormente.

Durante el procedimiento de alcoholación, es preferible proteger una función oxigenada en C-3, si la hay presente, por formación reversible de éter, tal como el éter de tetrahidropiraniolo en el caso de un grupo 3-hidroxilo, o un $\Delta^{3,5}$ -enoléter en el caso de un grupo Δ^4 -3-ceto, o por formación de cetal, tal como el dimetil-cetal en el caso de un grupo 3-ceto, para impedir reacciones de alcoholación no deseadas, tales como la O-alcoholación, que tendrían lugar al

20

25



mismo tiempo que la alcoholación en 21 si el material de partida contuviera un grupo 3-hidroxilo libre o un grupo 3-aciloxi libre, o para evitar reacciones de C-alcoholación no deseadas en la posición alfa a un grupo 3-ceto libre, si estuviera presente. Se ha encontrado que los productos 3-O-alcoholados que se forman si hay presente un grupo 3-hidroxilo libre, o su derivado de acilo, durante la reacción de alcoholación, son muy difíciles de hidrolizar de nuevo al grupo 3-hidroxilo deseado, que es un precursor necesario para convertirlo por oxidación en el grupo 3-ceto en los productos finales según la invención.

De modo similar, es necesario proteger un sustituyente de 11-hidroxilo, si lo hay presente en el material de partida, antes de efectuar el procedimiento de alcoholación, para evitar la formación simultánea de un derivado 11-O-alcoholado, que no puede volver a convertirse fácilmente en el grupo hidroxilo libre. Cuando hay presente un grupo 11alfa-hidroxilo, es preferible protegerlo por formación reversible de éter, por ejemplo éter de tetrahidropiraniolo, pero cuando hay presente un sustituyente 11beta-hidroxilo, es suficiente protegerlo, por su posición muy obstaculizada estéricamente en la molécula de esteroide, en forma de un éster, tal como el acetato, en cuyo



caso el propio grupo acilo puede experimentar una alcohilación.

Tras la introducción de los sustituyentes requeridos en las posiciones 15, 16 y/o 17 de los compuestos de 21-alcoholo o de 21,21-dialcoholo por los métodos descritos anteriormente, o de los sustituyentes de 21-alcoholo ó 21,21-dialcoholo en los compuestos de 20-oxo que ya llevan los sustituyentes en 15-, 16- y/o 17-, como se ha indicado anteriormente, pueden modificarse otros grupos ya presentes en los materiales de partida, e introducirse nuevos grupos de funciones por métodos conocidos per se, para proporcionar los productos finales deseados según la invención.

Un grupo 3-hidroxilo puede oxidarse, tras la hidrólisis del grupo éter protector, por ejemplo por oxidación de Oppenauer en el caso de un Δ^5 -esteroide, para dar el Δ^4 -3-cetoesteroide, o con ácido crómico en el caso de cualquiera de los derivados 5alfa- ó 5beta-3-hidroxilo, para dar la correspondiente 3-cetona saturada.

Cuando un grupo 3-ceto en el material de partida está protegido en forma de su derivado de acetal, σ , en el caso de una Δ^4 -3-cetona, en forma del enol-éter para la reacción de alcohilación, sólo es necesario hidrolizarlo para regenerar el grupo ceto.



En los compuestos que contienen un grupo Δ^3 -3-ceto, pueden introducirse dobles enlaces adicionales en las posiciones C_1-C_2 y/o C_6-C_7 por medios químicos conocidos, por ejemplo por reacción con derivados de quinona adecuados, o microbiológicamente con un microorganismo adecuado.

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

Un 3-ceto-5beta-esteroide puede convertirse en un Δ^4 -3-cetoesteroide por medio de dióxido de selenio o por monobromación en la posición 4 seguida de deshidrobromación, y la Δ^4 -3-cetona así formada puede transformarse en la $\Delta^{1,4}$ -3-cetona por reacción posterior con dióxido de selenio o diclorodicianobenzoquinona. Alternativamente, un 3-ceto-5beta-esteroide puede convertirse directamente en una $\Delta^{1,4}$ -3-cetona por reacción con dióxido de selenio o por reacción con una quinona adecuada tal como diclorodicianobenzoquinona, o por di-halogenación, por ejemplo dibromación, en las posiciones 2 y 4 y posterior deshidrohalogenación por métodos conocidos per se.

30 JUN 1974

Un Δ^4 -3-cetoesteroide puede convertirse en el correspondiente derivado de Δ^6 - por reacción con una quinona adecuada, tal como cloranilo, y el compuesto $\Delta^{4,6}$ -3-ceto puede convertirse entonces en el correspondiente derivado $\Delta^{1,4,6}$ -3-ceto por reacción con una quinona adecuada, tal como diclorodicianobenzoquinona.

La introducción microbiológica de un enlace doble en la posición C_{1-2} puede efectuarse por incubación con un microorganismo 1,2-deshidrogenante, por ejemplo *Corynebacterium Simplex*, *Bacillus sphaericus* o *Bacillus subtilis*.

La introducción de un sustituyente en 6-, si no está ya presente, puede efectuarse si se desea convirtiendo un 3-hidroxi- Δ^5 -esteroide en el 5alfa, 6alfa-epóxido y tratando este último con halogenuro de metil-magnesio, un ácido halogenado, trifluoruro de boro o ácido fluorobórico, para dar en cada caso el correspondiente derivado 5alfa-hidroxi-6beta sustituido, que después puede convertirse en el correspondiente compuesto Δ^4 -3-ceto-6beta-sustituido oxidando el grupo 3-hidroxilo con, por ejemplo, ácido crómico, y deshidratando apropiadamente el grupo 5-hidroxilo en condiciones ácidas o básicas. La isomerización del sustituyente en 6beta puede efectuarse por trata-



miento con ácido o base.

Un enlace doble $\Delta^{9(11)}$, si lo hay presente, puede convertirse en el compuesto de 9alfa-bromo-11beta-hidroxi-
5 lido, o un éster del mismo, por métodos conocidos per se, y transformarse después, en condiciones básicas, en un 9beta,11beta-epóxido, que después puede abrirse con un ácido halogenado para dar el correspondiente derivado de 9alfa-halo-11beta-hidroxi-
10 halo-11-cetona.

La introducción de un grupo hidroxilo en 11- puede efectuarse microbiológicamente, por ejemplo por incubación con un microorganismo 11-hidroxi-
15 lante, tal como el Curvularia o un Rhizopus, después de lo cual el 11-hidroxi- lido puede oxidarse a un grupo 11-ceto, acilarse o deshidratarse para formar un doble enlace $\Delta^{9(11)}$.

Un enlace doble $\Delta^{9(11)}$ puede convertirse en un derivado dihalogenado en 9,11, tal como el di-
20 cloruro, por adición de un halógeno tal como cloro.

Tras la elaboración del grupo $\Delta^{1,4}$ -3-ceto, un grupo 11beta-aciloxi, si lo hay presente, puede hidrolizarse al correspondiente derivado 11beta-hidroxi-
25 lido en condiciones relativamente suaves con un álcali alcohólico, y el grupo 11beta-hidroxi- lido así forma-



do puede oxidarse después si se desea a la cetona correspondiente.

El grupo aciloxi presente en la posición 11 y/o 17 puede derivarse de un ácido carboxílico orgánico saturado o no saturado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, y preferiblemente es un grupo alcanciloxi inferior, tal como acetiloxi, propioniloxi, valerianiloxi, y similares.

Los compuestos alcoholados en 21 según la invención son muy activos en el ensayo de "vasoconstricción humana", lo que indica su potencia buena a excelente como antiinflamatorios. Tienen además la ventaja adicional, con relación a los compuestos desmetilados en 21- conocidos, de que son más solubles en los vehículos usuales para aplicación tópica.

La invención se ilustra además por medio de los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

a) A una suspensión agitada de 3beta-hidroxi- $\Delta^{9(11),16}$ -5alfa-pregnadien-20-ona en benceno secado con sodio se le añadió dihidropirano en exceso y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. Al cabo de 1 hora, la disolución se lavó con disolución de carbonato de sodio, después con agua hasta neutralidad, se secó y se evaporó hasta formar un sólido



30. AGO. 1974

gomoso, que se cristalizó a partir de éter de petróleo dando éter 3-tetrahidropiránílico de 3beta-hidroxi- $\Delta^{9(11),16}$ -5alfa-pregnadien-20-ona.

5 b) A una disolución agitada de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano secado con sodio, bajo nitrógeno a 0°C, se le añadió una disolución de éter 3-tetrahidropiránílico de 3beta-hidroxi- $\Delta^{9(11),16}$ -5alfa-pregnadien-20-ona (0,66 equivalente-moles) en tetrahidrofurano secado con sodio. Una vez que
10 la disolución se hubo agitado durante 30 minutos a temperatura ambiente, se aplicó de nuevo un enfriamiento exterior y se añadió yoduro de metilo seco en exceso. Se retiró el baño de refrigeración, y al cabo de 45 minutos el disolvente se evaporó
15 bajo vacío. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso, y al cabo de 4 horas el producto se precipitó por adición de agua. La cristalización a partir de acetona/hexano dió 3beta-hidroxi-21-metil- $\Delta^{9(11),16}$ -5alfa-pregnadien-20-ona.

20 c) A una disolución agitada de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno a 0°C, se le añadió una disolución de éter 3-tetrahidropiránílico de 3beta-hidroxi-21-metil- $\Delta^{9(11),16}$ -5alfa-pregnadien-20-ona (0,66 equivalente-moles) en
25 tetrahidrofurano seco. Una vez que la disolución

14 SFT



5 se hubo agitado durante 30 minutos a temperatura ambiente, se aplicó de nuevo enfriamiento exterior, y se añadió yoduro de metilo seco en exceso. Se retiró el baño de enfriamiento, y al cabo de 45 minutos el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso y la disolución se dejó reposar durante la noche. El producto se hizo precipitar por adición de agua, se filtró, se secó y se cristalizó a partir de acetona/hexano, dando 3beta-hidroxi-21,21-dimetil- $\Delta^9(11),16$ -5alfa-pregnadien-20-ona.

10 d) A una disolución de 3beta-hidroxi-21-metil- $\Delta^9(11),16$ -5alfa-pregnadien-20-ona (9,97 g) en cloruro de metileno y metanol se le añadió hidróxido de sodio 4N (20 ml) seguido de peróxido de hidrógeno al 30% (20 ml). La mezcla de reacción se protegió contra la luz y se dejó reposar durante la noche. Se aplicó enfriamiento exterior y se añadió disolución de sulfito de sodio para descomponer el peróxido de hidrógeno en exceso. El cloruro de metileno se evaporó después bajo vacío y la mezcla de reacción se vertió en agua. La filtración del sólido dio 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-epoxi-21-metil- $\Delta^9(11)$ -5alfa-pregnen-20-ona.

25 De manera similar se convirtió 3beta-hidro-
6-9-74.



30

xi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)},16$ -5alfa-pregnadien-20-
ona en 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-epoxi-21,21-di-
metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.

5 e) A una disolución agitada de 3beta-hidroxi-16alfa,
17alfa-epoxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona
(9,5 g) en ácido acético se le añadió una disolu-
ción de carbetoxi-hidrazina (9,5 g) en ácido acé-
tico. La mezcla de reacción se agitó durante la no-
che y después se vertió en agua de hielo. La fil-
10 tración dió 16-acetato de 3beta,16alfa,17alfa-tri-
hidroxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona-20-
carbetoxi-hidrazona.

15 De manera similar se convirtió 3beta-hidro-
xi-16alfa,17alfa-epoxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5al-
fa-pregnen-20-ona en 16-acetato de 3beta,16alfa,
17alfa-trihidroxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-preg-
nen-20-ona-20-carbetoxi-hidrazona.

20 f) Se disolvió 16-acetato de 3beta,16alfa,17alfa-tri-
hidroxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona-20-
carbetoxi-hidrazona (13,3 g) en ácido acético a
100°C, y se añadió ácido pirúvico acuoso al 50%
(13,3 ml). Al cabo de 10 minutos a 100°C se añadió
agua lentamente durante 20 minutos más, al cabo
de los cuales la disolución se dejó enfriar con la
25 continua adición lenta de agua. El sólido se fil-



tró dando 16-acetato de 2beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.

De modo similar, se convirtió 16-acetato de 3beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona-20-carbetoxi-hidrazona en 16-acetato de 3beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.

g) A una disolución de 16-acetato de 3beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona (7,5 g) en acetona y metanol se le añadió ácido perclórico al 70% (7,5 ml) y la disolución se calentó a reflujo durante una hora, y después se enfrió y se vertió en agua que contenía acetato de sodio. La filtración del producto dió 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.

De modo similar, se convirtió 16-acetato de 3beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona en 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.

h) Se disolvió 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona en acetona, y la disolución agitada se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota reactivo de

30 AGO 1974



Jones 6,24 N hasta que hubo presente un exceso, y, después de la adición de un poco de isopropanol para descomponer el exceso, la disolución se vertió en agua. El producto se separó por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y elución con mezclas de tolueno/acetato de etilo. La cristalización de las fracciones apropiadas a partir de éter/hexano dió 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona.

De modo similar se convirtió 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona en 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona.

i) Una disolución de 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona y diclorodicianobenzoquinona (2,4 equivalentes moles) en tolueno/ácido acético 10:1 se calentó a reflujo con agitación durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se filtró, después el producto de filtración se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purgó tres veces con tolueno para eliminar el ácido acético. El residuo se disolvió después en tolueno y la disolución se hizo pasar a través



- de una columna de alúmina de calidad H. La elución con éter y la evaporación del eluyente dió el producto crudo. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con mezcla de tolueno/acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se reunieron y se cristalizaron a partir de cloruro de metileno/metanol, dando 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona.
- De manera similar se convirtió 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona en 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona.
- j) A una disolución agitada de 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona (2 g) en tetrahidrofurano se le añadió lentamente ácido perclórico (10 ml) seguido de N-bromoacetamida (1 g) con exclusión de luz. Al cabo de 30 minutos se añadió disolución de sulfito de sodio y la mezcla de reacción se vertió en agua. La filtración del sólido dió 9alfa-bromo-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona.
- De modo similar se convirtió 16alfa,17alfa-

30 ABO. 1974

isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona en 9alfa-bromo-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona.

- 5 k) A una disolución agitada de n-butanotiol (3,6 ml) en dimetilsulfóxido bajo nitrógeno exento de oxígeno se le añadió acetato cromoso recién preparado (4,74 g), seguido de una disolución de 9alfa-bromo-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona cruda
10 (2,37 g) en dimetilsulfóxido.

Se tapó el matraz de reacción, y la disolución se agitó magnéticamente durante la noche.

- 15 La mezcla se vertió después en disolución saturada de cloruro de sodio y el producto se extrajo en acetato de etilo. La disolución se lavó con disolución de carbonato de sodio al 5%, después hasta neutralidad con agua, se secó y se evaporó hasta sequedad. La cristalización del residuo
20 a partir de cloruro de metileno/metanol dió 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 286-306°C.

- 25 De manera similar se convirtió 9alfa-bromo-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-

21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona en 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona. P. de f. 265-271°C.

5

Ejemplo 2

- a) Una suspensión de 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-epoxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona en dimetilsulfóxido acuoso se trató con azida de sodio y H_2SO_4 conc. y se agitó bajo reflujo durante 2
- 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua, y el producto sólido se filtró y se secó. El diol crudo se puso en suspensión en ácido acético glacial y anhídrido acético, y la mezcla se calentó en un baño de agua caliente durante 15 mi-
- 15 nutos con una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. La disolución resultante se vertió sobre hielo picado, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente, y el sólido pardo se filtró y se secó. La cristalización a partir de cloruro de
- 20 metileno/metanol dió 3,17-diacetato de 3beta-17alfa-dihidroxi-16beta-azido-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona puro.

De modo similar, el correspondiente epóxido de 21,21-dimetilo dió 3,17-diacetato de 3beta, 17alfa-dihidroxi-16beta-azido-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -

25



5alfa-pregnen-20-ona.

- b) Una mezcla de 3,17-diacetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16beta-azido-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona en ácido acético y óxido de platino se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se separó por filtración, y el producto de la filtración se evaporó hasta un bajo volumen, se diluyó con agua y se sometió a extracción con éter. El extracto se lavó con HCl 2N y los extractos ácidos se hicieron básicos, dando un sólido que se filtró y se secó produciendo 3,17-diacetato puro de 3beta,17alfa-dihidroxi-16beta-amino-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona. De manera similar, la 21,21-dimetil-16beta-azida se convirtió en la amina correspondiente.
- c) Una mezcla de diacetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16beta-amino-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona, cloruro de metileno y N-clorosuccinimida se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, y después se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó, y el residuo se cristalizó a partir de éter/n-hexano dando diacetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16beta-cloramino-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.

La cloramina se puso en suspensión en dime-

30 ABR 1974

5 tilformamida, se añadió acetato de potasio sólido y la mezcla se agitó durante 60 minutos a 40°C, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y el sólido resultante se filtró y se secó. La cristalización a partir de acetona/n-hexano dió diacetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16-imino-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -pregnen-20-ona.

10 De modo similar, el tratamiento del 16beta-amino-21,21-dimetil-pregnano en las mismas condiciones produjo diacetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16-imino-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.

15 d) Una suspensión de diacetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16-imino-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona en ácido acético:anhídrido acético 95:5 se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se diluyó con agua, y el sólido blanco resultante se filtró y se secó para dar diacetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16-acetamida-21-metil- $\Delta^{9(11),15}$ -pregnadien-20-ona. La acetamida cruda se puso en suspensión en carbonato de potasio en metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 3 horas, la disolución se vertió en agua, y el sólido blanco se filtró y se secó, produciendo 3beta,17alfa-dihidroxi-16-acetamido-

20

25



21-metil- $\Delta^{9(11),15}$ -pregnadien-20-ona. El diol cru-
do se disolvió en piridina:anhídrido acético 1:1,
y se dejó durante 3 horas a temperatura ambiente.
La disolución se vertió sobre hielo triturado, y
5 se dejó que alcanzase la temperatura ambiente an-
tes de filtrar y secar el sólido. La cristalización
a partir de cloruro de metileno/metanol produjo
3-acetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16-acetamido-
21-metil- $\Delta^{9(11),15}$ -pregnadien-20-ona, puro. Es-
10 ta acetamida se disolvió en ácido acético, y la
mezcla se hidrogenó durante 5 horas en presencia
de catalizador de óxido de platino. El cataliza-
dor se separó por filtración, se evaporó el ácido
acético, y el residuo se disolvió en acetato de
15 etilo, se lavó, se secó, y se evaporó, dando el
producto en forma de una masa cristalina. La re-
cristalización a partir de cloruro de metileno/me-
tanol dió 3-acetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16
alfa-acetamido-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-
20 ona, puro.

El tratamiento de 3,17-diacetato de 3beta,
17alfa-dihidroxi-16-imino-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11),15}$ -
pregnadien-3,20-diona bajo las mismas condiciones
de reacción produjo 3-acetato de 3beta,17alfa-di-
25 hidroxi-16alfa-acetamido-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5al-



fa-pregnen-20-ona.

e) Una mezcla de 3-acetato de 3beta,17alfa-dihidroxi-16alfa-acetamido-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona y carbonato de potasio metanólico se agitó durante 4 horas y después se vertió en agua. El sólido blanco se filtró y se secó, dando 3beta,17alfa-dihidroxi-16alfa-acetamido-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona. El diol se puso en suspensión en acetona y se trató con ácido crómico 8N a 0°C. Al cabo de 10 minutos, la mezcla se trató con isopropanol, y después se diluyó hasta cinco volúmenes con agua. El producto se extrajo en acetato de etilo, se secó y se evaporó dando 16alfa-acetamido-17alfa-hidroxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona en forma de una goma. La diona cruda se disolvió en benceno seco, se añadió ácido p-toluensulfónico y la mezcla se agitó bajo reflujo. Al cabo de 30 minutos la mezcla de reacción se enfrió y se lavó con disolución de bicarbonato de potasio y agua, y después se secó y evaporó dando una masa cristalina. La cristalización a partir de acetona/n-hexano dió $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona pura.

El tratamiento de 3-acetato de 3beta,17al-

30



fa-dihidroxi-16alfa-acetamido-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -pregnen-20-ona en las mismas condiciones dió Δ^{16} alfa,17alfa-d $\bar{7}$ -2'-metil-oxazolina-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona.

- 5 f) Una disolución de bromo en dioxano se añadió gota a gota a una disolución agitada de Δ^{16} alfa,17alfa-d $\bar{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona en dioxano que contenía un poco de disolución de bromuro de hidrógeno/ácido acético. Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de carbonato de sodio enfriada con hielo, y el producto se filtró y se secó. El derivado 2,4-dibromo crudo en dimetilacetamida se añadió a una mezcla de bromuro de litio y carbonato de litio en dimetilacetamida, se agitó y se calentó a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 12 horas, la mezcla se enfrió, se vertió en disolución de cloruro de sodio y se trató con ácido acético. El producto sólido se filtró, se secó y se purificó por cromatografía, dando Δ^{16} alfa,17alfa-d $\bar{7}$ -2'-metil-oxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona.
- 10
- 15
- 20

El tratamiento de Δ^{16} alfa,17alfa-d $\bar{7}$ -2'-metil-oxazolina-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona de la manera anterior produjo la corres-

25

30.8.74

pondiente $\Delta^{1,4,9(11)}$ -5alfa-pregnatrien-3,20-diona.

5 g) Una disolución de $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona en tetrahidrofurano se trató con ácido perclórico 0,5 N y N-bromoacetamida, y después la mezcla resultante se agitó en la oscuridad. Al cabo de 1 hora, la disolución se trató con bisulfito de sodio diluído con agua, y el precipitado blanco se
10 filtró y se secó, produciendo 9alfa-bromo-11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona.

15 El tratamiento de $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona en las mismas condiciones dió 9alfa-bromo-11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona.

20 h) Se añadió n-butanotiol a una disolución agitada de dimetilsulfóxido bajo nitrógeno exento de oxígeno. Después se añadió acetato cromoso recién preparado, en una sóla porción, seguido de una disolución de 9alfa-bromo-11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona. Al cabo de 5 horas, la mezcla de reac-
25



31

ción se vertió en una disolución saturada de cloruro de sodio, se sometió a extracción con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con carbonato de sodio, agua, y se secó y se evaporó. La cristalización del producto crudo dió 11beta-hidroxi- Δ^{16} alfa,17alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona pura. P. de f. 263-270°C.

El tratamiento de la correspondiente 21, 21-dimetilbromhidrina en las mismas condiciones produjo 11beta-hidroxi- Δ^{16} alfa,17alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona. P. de f. 202-208°C.

Ejemplo 3

a) Una disolución de 3beta,11beta-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-21-metil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona en cloruro de metileno se añadió a una disolución enfriada con hielo de diazometano en exceso en éter. La disolución se dejó en reposo en un refrigerador durante 4 días, y después el diazometano en exceso se destruyó por adición de una disolución al 10% de ácido acético en éter. La disolución se evaporó hasta sequedad y se purgó con tolueno para extraer el ácido acético.

El producto se disolvió en dimetilformami-

da y la disolución se calentó a reflujo con agitación durante una hora, y después se enfrió y se vertió en agua. El producto sólido se filtró, se secó y se cristalizó a partir de acetona/éter, dando 3beta,11beta-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16,21-dimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona.

El tratamiento de 3beta,11beta-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-21,21-dimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona de manera similar dió 3beta,11beta-dihidroxi-16,21,21-trimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona.

b) A una disolución de 3beta,11beta-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16,21-dimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona (10 g) en cloruro de metileno y metanol se le añadió disolución 4N de hidróxido de sodio (20 ml) y disolución de peróxido de hidrógeno al 30% (20 ml). Se excluyó la luz y la mezcla de reacción se sumergió en un baño a temperatura constante de 40°C. Se añadió más disolución de peróxido de hidrógeno al 30% (5 ml) al cabo de 18 horas, y de nuevo al cabo de 25 horas. Al cabo de 41 horas la mezcla de reacción se enfrió en hielo y se le añadió disolución de sulfito de sodio. El cloruro de metileno se eliminó bajo presión reducida, y la mezcla se vertió en agua. El producto sólido



lido se filtró y se secó dando 11beta-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,21-dimetil-16alfa,17alfa-epoxi-5alfa-pregnen-20-ona.

5 De modo similar se convirtió 3beta,11beta-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16,21,21-trimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona en 11beta-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,21,21-trimetil-16alfa,17alfa-epoxi-5alfa-pregnan-20-ona.

10 c) Una disolución de 11beta-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,21-dimetil-16alfa,17alfa-epoxi-5alfa-pregnan-20-ona (10 g) en tetrahidrofurano se trató con bromuro de hidrógeno en ácido acético (3,1% en peso/vol; 10 ml) y la disolución se dejó reposar a temperatura ambiente. Al cabo de 15 2 horas la disolución se vertió en acetato de sodio acuoso diluído. El producto sólido se filtró, se secó y se cristalizó a partir de acetona/éter, dando 11beta-acetato de 3beta,11beta,17alfa-trihidroxi-16,16-metilen-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona.

20 El tratamiento de 11beta-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,21,21-trimetil-16alfa,17alfa-epoxi-5alfa-pregnan-20-ona de manera similar dió 11beta-acetato de 3beta,11beta,17alfa-trihidroxi-16,16-metilen-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-25 20-ona.



- d) De la manera descrita en los Ejemplos 1 h) e i), se convirtieron 11beta-acetato de 3beta,11beta,17-alfa-trihidroxi-16,16-metilen-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona y 11beta-acetato de 3beta,11beta,17alfa-trihidroxi-16,16-metilen-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona en 11beta-acetato de 11beta,17alfa-dihidroxi-16,16-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona (p. de f. 184-189°C) y 11beta-acetato de 11beta,17alfa-dihidroxi-16,16-metilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, (p. de f. 172-175°C) respectivamente.
- e) Una disolución de 11beta-acetato de 11beta,17alfa-dihidroxi-16,16-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona en metanol se trató con un gran exceso de disolución de hidróxido de potasio 10N, y la mezcla se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se neutralizó después con ácido acético y se vertió en agua. El producto sólido se filtró, se secó y se cristalizó a partir de cloruro de metileno/metanol, dando 11beta,17alfa-dihidroxi-16,16-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 191-195°C.
- De manera similar se convirtió 11beta-acetato de 11beta,17alfa-dihidroxi-16,16-metilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona en 11beta,17al-



fa-dihidroxi-16,16-metilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -preg-
nadien-3,20-diona, p. de f. 180-185°C.

Ejemplo 4

a) Una suspensión de 3beta,11beta-dihidroxi- Δ^{16} -5-
5 alfa-pregnen-20-ona (50 g) en benceno seco (750
ml) se trató con dihidropirano (50 ml) y ácido p-
toluensulfónico (2 g). Al cabo de 1 hora la mez-
cla se lavó con disolución de carbonato de sodio
al 5% y después con agua, se secó y se filtró. El
10 producto de filtración se evaporó para dar éter
3,11-ditetrahidropiranílico de 3beta,11beta-dihi-
droxi- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona en forma de un acei-
te (97 g).

El éter ditetrahidropiranílico (97 g) cru-
15 do en tetrahidrofurano frío (1.250 ml) se añadió
a una disolución de diisopropilamida de litio en
tetrahidrofurano a 0°C, la mezcla se agitó duran-
te 30 minutos a temperatura ambiente, después se
enfrió de nuevo y se trató con yoduro de metilo
20 (250 ml). Al cabo de 10 minutos la mezcla se eva-
poró en vacío, y el residuo se disolvió en ácido
acético (250 ml) y agua (100 ml), se calentó sobre
un baño de vapor durante 30 minutos, se enfrió,
se diluyó con agua hasta 3 litros, y el sólido
25 resultante se filtró y se secó. La cristalización



a partir de acetato de etilo dió 3beta,11beta-dihidroxi-21-metil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona.

De modo similar se convirtió 3beta,11beta-dihidroxi-21-metil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona, a través de su éter 3,11-ditetrahidropiránfilico, en 3beta,11beta-dihidroxi-21,21-dimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona.

b) Una mezcla de 3beta,11beta-dihidroxi-21-metil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona (40 g), anhídrido acético (160 ml) y piridina (80 ml) se trató a reflujo durante 7 horas. Después se añadió clorhidrato de metilamina (0,8 g) y se continuó el calentamiento durante 3 horas más. La mezcla resultante se enfrió, se vertió sobre hielo triturado, se dejó llegar a la temperatura ambiente, y el sólido pardo se filtró y se secó. La cristalización a partir de éter dietílico dió diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-21-metil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona. De manera similar, la 3beta,11beta-dihidroxi-21,21-dimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona dió el correspondiente diacetato.

c) Una mezcla de 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-21-metil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona (24 g), N-bromosuccinimida (11,9 g), dimetilformamida (240 ml) y ácido perclórico (70%, 6,6 ml) se agitó en

30 AGO 1971

la oscuridad a 10°C. Al cabo de 24 horas, la N-bromosuccinimida en exceso se destruyó con bisulfito de sodio acuoso y la mezcla se vertió en agua (1200 ml). El producto se filtró y se secó a temperatura ambiente, dando 16-formiato de 3,11-diacetato de 3beta,11beta,16beta-trihidroxi-17alfa-bromo-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona. El formiato crudo (30 g) en carbonato de potasio metanólico (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La base en exceso se neutralizó con ácido acético, y la mezcla de reacción se concentró en vacío, se vertió en agua y se sometió a extracción con éter. El extracto orgánico se lavó, se secó, y el filtrado se evaporó para dar 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,17beta-epoxi-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona en forma de un sólido amorfo.

El tratamiento de 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-21,21-dimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona de modo similar dió 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,17beta-epoxi-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona (amorfa).

d) Una mezcla de 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,17beta-epoxi-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona (40 g), azida de sodio (120 g), etanol (600 ml), agua (300 ml) y ácido sulfúrico (8,4 ml) se



agitó a reflujo durante 10 horas, se enfrió y se vertió en agua (1800 ml), y el sólido resultante se filtró y se secó. El producto se purificó sobre gel de sílice, dando 11-acetato de 3beta,11beta,16alfa-trihidroxi-17alfa-azido-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona.

Una mezcla de 11-acetato de 3beta,11beta,16alfa-trihidroxi-17alfa-azido-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona (6,3 g), piridina (19 ml) y anhídrido acético (13 ml) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se vertió después sobre hielo lavado, se dejó llegar a la temperatura ambiente, y el sólido blanco se filtró y se secó dando 3,11,16-triacetato de 3beta,11beta,16alfa-trihidroxi-17alfa-azido-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona.

El tratamiento de 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,17beta-epoxi-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona de modo similar dió 3,11,16-triacetato de 3beta,11beta,16alfa-trihidroxi-17alfa-azido-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona.

e) Una mezcla de 3,11,16-triacetato de 3beta,11beta,16alfa-trihidroxi-17alfa-azido-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona (5,1 g) y óxido de platino (0,5 g) en metanol (300 ml) se hidrogenó durante 2 horas y



después se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad, dando 3,11,16-triacetato de 3beta,11beta,16alfa-trihidroxi-17alfa-amino-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona, que se puso en suspensión en benceno seco (250 ml) en presencia de ácido p-toluen-sulfónico (2,5 g). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1,5 horas, y después se enfrió, se lavó con carbonato de sodio al 5%, con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. La cristalización a partir de acetona/n-hexano dió 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-17alfa,16alfa-d7-2'-metiloxazolina-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona.

El tratamiento de 3,11,16-triacetato de 3beta,11beta,16alfa-trihidroxi-17alfa-azido-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona de modo similar dió 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-17alfa,16alfa-d7-2'-metiloxazolina-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona.

f) Una suspensión de 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-17alfa,16alfa-d7-2'-metil-oxazolina-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona (3,5 g) en carbonato de potasio en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y después se



vertió en agua (500 ml) y se sometió a extracción con éter. El extracto orgánico se lavó, se secó, y se evaporó hasta sequedad para dar 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi- $\underline{\overline{17}}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona.

5

El tratamiento del análogo de 21,21-dimetilo de manera similar dió 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi- $\underline{\overline{17}}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona.

- 10 g) Del modo descrito en el Ejemplo 1 h) se convirtió 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi- $\underline{\overline{17}}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona (8 g) en 11-acetato de 11beta-hidroxi- $\underline{\overline{17}}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil-5alfa-pregnan-3,20-diona.

15

El tratamiento de 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi- $\underline{\overline{17}}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona de modo similar dió 11-acetato de 11beta-hidroxi- $\underline{\overline{17}}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-3,20-diona.

20

- h) Del modo descrito en el Ejemplo 2 f) se convirtió 11-acetato de 11beta-hidroxi- $\underline{\overline{17}}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil-5alfa-pregnan-3,20-diona (20 g) a través del derivado 2,4-dibromado, en 11-

25



acetato de 11beta-hidroxi- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, 16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 157-168°C.

5 El tratamiento de 11beta-hidroxi- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, 16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-3,20-diona de modo similar dió 11-acetato de 11beta-hidroxi- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, 16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, de p. de f. 212-214°C.

10 1) Una disolución de 11-acetato de 11beta-hidroxi- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, 16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona (23,6 g) en metanol (472 ml) e hidróxido de potasio 10N (94,4 ml) se calentó a reflujo. Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción enfriada se neutralizó con ácido acético, el metanol se eliminó por destilación en vacío, y el producto se filtró. La cristalización a partir de acetato de etilo dió 11beta-hidroxi- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, 16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, de p. de f. 256-258°C.

20 El tratamiento de 11-acetato de 11beta-hidroxi- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, 16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona de modo similar dió 11beta-hidroxi- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, 16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil- $\Delta^1,4$ -pregnadien-3,20-diona, de p. de f. 256-258°C.

25

p. de f. 258-265°C.

Ejemplo 5

- 5 a) Una mezcla de 3beta-hidroxi- $\overline{\Delta}^{17}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona (10 g),
 benceno seco (150 ml), dihidropirano (10 ml) y ácido p-toluensulfónico (5 g) se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 2 horas, la disolución se lavó con carbonato de sodio, agua, se secó sobre sulfato de magnesio y después se filtró. El filtrado
 10 se evaporó, dando éter 3-tetrahidropiránico de 3beta-hidroxi- $\overline{\Delta}^{17}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona (15 g). Este producto se alcoholó con diisopropilamida de litio como se ha descrito en el Ejemplo 4 a), se desprotegió,
 15 y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando 3beta-hidroxi- $\overline{\Delta}^{17}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.
- 20 b) Por el método de los Ejemplos 1 h) e i) se convirtió 3beta-hidroxi- $\overline{\Delta}^{17}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona, pasando por la $\overline{\Delta}^{17}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona, en $\overline{\Delta}^{17}$ alfa,16alfa-d $\overline{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -
 25 pregnatrien-3,20-diona, de p. de f. 202-205°C.



Ejemplo 6

- 5 a) Una disolución de 11beta-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16beta,21-dimetil-16alfa,17alfa-epoxi-5alfa-pregnan-20-ona del Ejemplo 3 b) (10 g) en metanol y cloruro de metileno secos se trató con una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (3,0 N, 10 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, 10 con disolución de carbonato de sodio, y después con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de cloruro de metileno/metanol, dando 11beta-acetato de 3beta,11beta,17alfa-trihidroxi-16,21-dimetil- Δ^{15} -5alfa-pregnen-20-ona. 15

El tratamiento de 11beta-acetato de 3beta, 11beta-dihidroxi-16beta,21,21-trimetil-16alfa,17 alfa-epoxi-5alfa-pregnan-20-ona de modo similar 20 dió 11beta-acetato de 3beta,11beta,17alfa-trihidroxi-16,21,21-trimetil- Δ^{15} -5alfa-pregnen-20-ona.

- b) Por el método del Ejemplo 1 h) e i) se convirtieron 11beta-acetato de 3beta,11beta,17alfa-trihidroxi-16,21-dimetil- Δ^{15} -5alfa-pregnen-20-ona y 11beta-acetato de 3beta,11beta,17alfa-trihidroxi-16, 25

30 AUG 1974

21,21-trimetil- Δ^{15} -5alfa-pregnen-20-ona, a través
de las 3-cetonas correspondientes, en 11beta-ace-
tato de 11beta,17alfa-dihidroxi-16,21-dimetil-
 $\Delta^{1,4,15}$ -pregnatrien-3,20-diona, p. de f. 184-188°C
5 y 11beta-acetato de 11beta,17alfa-dihidroxi-16,21,
21-trimetil- $\Delta^{1,4,15}$ -pregnatrien-3,20-diona, p.
de f. 170-175°C, respectivamente.

La hidrólisis de los 11beta-acetatos por
el método del Ejemplo 3 e) dió 11beta,17alfa-dihidroxi-16,21-dimetil- $\Delta^{1,4,15}$ -pregnatrien-3,20-diona, p. de f. 192-195°C, y 11beta,17alfa-dihidroxi-16,21,21-trimetil- $\Delta^{1,4,15}$ -pregnatrien-3,20-diona, p. de f. 181-185°C, respectivamente.

Ejemplo 7

15 a) Una disolución de acetato de 3beta-hidroxi- $\Delta^{9(11),16}$ -
5alfa-pregnadien-20-ona (50 g) en cloruro de meti-
leno (100 ml) se añadió a una disolución, enfriada
con hielo, de diazometano en exceso en éter. La
disolución se dejó reposar en un refrigerador du-
20 rante 4 días, y después el exceso de diazometano
se destruyó por adición de una disolución de áci-
do acético en éter al 10%. La disolución se evapo-
ró hasta sequedad, dando la 16alfa,17alfa-pirazo-
lina.

25 La pirazolina cruda (56 g) se disolvió en



- acetona (750 ml) y se agitó a temperatura ambiente con eterato de trifluoruro de boro (33 ml). Una vez que cesó el desprendimiento de nitrógeno, el reactivo en exceso se destruyó con disolución de bicarbonato de potasio, y se añadió agua para precipitar el producto, que se filtró, se lavó con agua, y se secó. La cristalización a partir de cloruro de metileno/metanol dió acetato de 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-metilen- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona.
- 5
- 10
- b) El producto del Ejemplo 7 a) se hidrolizó con carbonato de potasio en metanol caliente, dando 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-metilen- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-20-ona, que se convirtió por el método del Ejemplo 1 h) en 16alfa,17alfa-metilén- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona.
- 15
- c) A una suspensión agitada de 16alfa,17alfa-metilen- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona (27,6 g) en metanol (500 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico (0,55 g). Al cabo de 30 minutos se añadió ortoformiato de trietilo (12 ml), seguido 5 minutos después de bicarbonato de potasio (4 g). El volumen de la mezcla de reacción se redujo a 250 ml, y el producto se precipitó por vertido en agua.
- 20
- 25
- El dimetilcetal se filtró y se secó.



A una disolución agitada de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano seco a 0°C y bajo nitrógeno, se le añadió 16alfa,17alfa-metilen -
5 $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona-3,3-dimetilcetal
(31 g) en tetrahidrofurano seco (600 ml). Al cabo de 30 minutos, la mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo seco (155 ml) y se retiró el baño de enfriamiento. Diez minutos más tarde, la
10 mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en ácido acético acuoso. Esta disolución se calentó sobre un baño de vapor de agua durante 1 hora, y el producto se precipitó con agua. La recristalización a partir de acetona/n-hexano dió 16alfa,17alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona.
15 na.

El tratamiento de 16alfa,17alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona, de 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona y 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona de manera similar dió 16alfa,17alfa-metilen-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona, 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona y 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona, res-
20
25



pectivamente.

- 5 d) Por el método del Ejemplo 1 i), j) y k) se convirtieron 16alfa,17alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona y 16alfa,17alfa-metilen-21, 21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona en 11 beta-hidroxi-16alfa,17alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 229-230°C, y 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-metilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 221-225°C, 10 respectivamente.

Ejemplo 8

- 15 a) A una disolución agitada de 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona del Ejemplo 1 h) en cloroformo/ácido acético 20/1 se le añadió una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético. Se añadió gota a gota bromo (1,1 equivalente-moles) en forma de una disolución en cloroformo al 10%. Tras la adición de disolución de acetato de sodio, la capa 20 orgánica se separó, se lavó con disolución de carbonato de sodio y después con agua hasta neutralidad, se secó y se evaporó, dando el derivado de 2alfa-bromo crudo.

25 Una disolución de este producto en dimetilformamida se añadió rápidamente a una suspensión

30 AGO



agitada de bromuro de litio y carbonato de calcio en dimetilformamida, manteniendo reflujo en una atmósfera de nitrógeno.

5 Al cabo de 15 minutos, la mezcla enfriada se vertió en ácido acético acuoso al 1% agitado. Al cabo de 30 minutos, el producto sólido se separó por filtración, se lavó con agua hasta neutralidad, y se secó, dando 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,9(11)}$ -5alfa-pregnadien-3,20-diona.

10

El producto se convirtió, por el método del Ejemplo 1 i), en 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, de p. de f. 236-244°C.

15

De manera similar se convirtió 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona en 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, de p. de f. 251-258°C.

20 b) A una disolución agitada de 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona del Ejemplo 1 h) en cloroformo/ácido acético-20/1, sumergida en un baño de hielo, se le añadió una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético. Después se añadió bromo gota a gota

25



(2,2 equivalente: -moles) en forma de una disolución en cloroformo al 10%. Tras la adición de disoluciones de bisulfito de sodio y acetato de sodio, la capa orgánica se separó y se lavó con disolución de carbonato de sodio, y después con agua hasta neutralidad, se secó y se evaporó, dando el derivado dibromado crudo.

Una disolución del producto crudo en dimetilacetamida fué deshidrobromada por el método descrito en el Ejemplo 8 a), y el producto se cristalizó a partir de cloruro de metileno/metanol, dando 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, p. de f. 236-244°C.

De modo similar se convirtió 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{9(11)}$ -5alfa-pregnen-3,20-diona en 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, p. de f. 251-258°C.

20 Ejemplo 9

a) Se hizo burbujear etileno a través de una disolución de 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-21-metil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona (10 g) en benceno (250 ml) y la mezcla de reacción se irradió con luz ultravioleta. Al cabo de 10 horas, la mez-



5 cla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, dando 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona.

De manera similar, se convirtió 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-21,21-dimetil- Δ^{16} -5alfa-pregnen-20-ona en 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona.

10 b) Por el método del Ejemplo 4 f), 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona y 3,11-diacetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona dieron 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona y 11acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona, respectivamente.

15 c) Por el método del Ejemplo 1 h), el 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona y 11-acetato de 3beta,11beta-dihidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-20-ona dieron 11-acetato de 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil-5alfa-preg-



30

nan-3,20-diona y 11-acetato de 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-3,20-diona, respectivamente.

- 5 d) Por el método del Ejemplo 8 a), 11-acetato de 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil-5alfa-pregnan-3,20-diona y 11-acetato de 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil-5alfa-pregnan-3,20-diona dieron 11-acetato de 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 177-179°C, y 11-acetato de 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 200-201°C, respectivamente.

15 La hidrólisis de los 11-acetatos por el método del Ejemplo 3 e) dió 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 210-212°C y 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona p. de f. 188-190°C, respectivamente.

20

Ejemplo 10

- a) Se trató 11beta-hidroxi- Δ^1 -17alfa,16alfa-d⁷-2'-metil-oxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona (5,2 g) en dimetilformamida (30 ml) y colideno (10,4 ml) a 10°C, gota a gota, con cloruro de metanosulfonilo (3,4 ml) y dióxido de azufre al 5%

25



5 en dimetilformamida (5,4 ml). Se dejó que la temperatura se elevase hasta 30°C, después se enfrió a aproximadamente 10°C, y se añadió agua lentamente (5 ml). La disolución resultante se vertió en agua (300 ml) que contenía acetato de sodio (8 g), se agitó, y el sólido de color amarillo claro se filtró y se secó, dando $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, de p. de f. 202-205°C.

10 El tratamiento de 11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, 16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona de modo similar dió $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, 16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona y 16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, respectivamente.

15 Por el método del Ejemplo 1 j), cada uno de los cuatro anteriores compuestos de $\Delta^{9(11)}$ se convirtió en el correspondiente compuesto de 9alfa-bromo-11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, respectivamente.

20 b) Una mezcla de 9alfa-bromo-11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona, respectivamente.



30 AGO. 1974

16alfa-d⁷-2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregna-
dien-3,20-diona (7,39 g), tetrahidrofurano (180
ml), metanol (180 ml) y metóxido de sodio/metanol
1N (21,6 ml) se agitó a temperatura ambiente. Al
5 cabo de 15 minutos, la base en exceso se neutrali-
zó con ácido acético y se vertió en agua (1,5 li-
tros). El producto se filtró y se secó, dando 9be-
ta,11beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -17alfa,16alfa-d⁷-2'-metiloxazoli-
na-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona.

10 El tratamiento de 9alfa-bromo-11beta-hidro-
xi- $\Delta^{1,4}$ -17alfa,16alfa-d⁷-2'-metiloxazolina-21,21-dime-
til- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9alfa-bromo-11be-
ta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-
metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9alfa-bromo-11
15 beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,
21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9alfa-bro-
mo-11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -16alfa,17alfa-d⁷-2'-metiloxazo-
lina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9alfa-
bromo-11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -16alfa,17alfa-d⁷-2'-metilo-
20 xazolina-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-dio-
na, 9alfa-bromo-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-metil-
len-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9alfa-
bromo-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-metilen-21,21-
dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9alfa-bro-
25 mo-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil-

$\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y 9alfa-bromo-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona de manera similar dieron los compuestos 9beta,11beta-epoxídicos, respectivamente.

5

c) Una disolución enfriada con hielo de 9beta,11beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -17alfa,16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina (2,6 g) en cloroformo (26 ml) se añadió a una mezcla de fluoruro de hidrógeno anhidro (5,2 g), tetrahidrofurano seco (10,5 ml) y cloroformo (5,3 ml) enfriada a -30°C. Al cabo de 2 horas a 0°C, el fluoruro de hidrógeno en exceso se neutralizó con carbonato de potasio (61 g) en agua (600 ml). El producto se extrajo con éter, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad, y después se cristalizó a partir de acetona, dando 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -17alfa,16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 282-284°C.

10

15

20

El tratamiento de 9beta,11beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -17alfa,16alfa-d Δ^7 -2'-metiloxazolina-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9beta,11beta-epoxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9beta,11beta-epoxi-16alfa,17alfa-iso-

25



propilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-
diona, 9beta,11beta-epoxi- $\sqrt{16}$ alfa,17alfa-d $\sqrt{7}$ -2'-me-
tiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona,
9beta,11beta-epoxi- $\sqrt{16}$ alfa,17alfa-d $\sqrt{7}$ -2'-metiloxa-
5 zolina, 21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona,
9beta,11beta-epoxi-16alfa,17alfa-metilen-21-metil-
 $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9beta,11beta-epoxi-
16alfa,17alfa-metilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregna-
dien-3,20-diona, 9beta,11beta-epoxi-16alfa,17alfa-
10 etilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y 9be-
ta,11beta-epoxi-16alfa,17alfa-etilen-21,21-dimetil-
 $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona de modo similar dieron
9alfa-fluoro-11beta-hidroxi- $\sqrt{17}$ alfa,16alfa-d $\sqrt{7}$ -2'-
metiloxazolina-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-
15 diona, p. de f. 264-265°C, 9alfa-fluoro-11beta-hi-
droxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil-
 $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 315-327°C
(con descomp.), 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16al-
fa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -
20 pregnadien-3,20-diona, p. de f. 285-301°C (con des-
comp.), 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi- $\sqrt{16}$ alfa,17al-
fa-d $\sqrt{7}$ -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-
3,20-diona, p. de f. 295-299°C, 9alfa-fluoro-11be-
ta-hidroxi- $\sqrt{16}$ alfa,17alfa-d $\sqrt{7}$ -2'-metiloxazolina-21,
25 21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f.



265-267°C, 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17
 alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-dio-
 na, p. de f. 223-225°C, 9alfa-fluoro-11beta-hidro-
 xi-16alfa,17alfa-metilen-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -preg-
 5 nadien-3,20-diona, p. de f. 251-258°C, 9alfa-fluo-
 ro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-etilen-21-metil-
 $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p. de f. 230-232°C,
 y 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-eti-
 len-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, p.
 10 de f. 215-217°C, respectivamente.

Ejemplo 11

Una disolución de 9alfa-fluoro-11beta-hidro-
 xi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -
 pregnadien-3,20-diona en acetona se trató con exce-
 15 so de Reactivo de Jones 6,24 N. Al cabo de unos mi-
 nutos se añadió un poco de isopropanol, y después se
 añadió agua lentamente. El disolvente volátil se eli-
 minó bajo vacío, y el producto sólido se separó por
 filtración y se cristalizó a partir de acetona/hexa-
 20 no, dando 9alfa-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidendio-
 xi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,11-20-triona, de p.
 de f. 215-220°C.

De manera similar se oxidó 9alfa-fluoro-11
 beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-
 25 dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona a 9alfa-fluoro-



16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,11,20-triona, \bar{d} p. de f. 235-241°C.

De igual modo, los demás compuestos de 9alfa-fluoro-11beta-hidroxilo obtenidos en el Ejemplo 10 se oxidaron a sus correspondientes 9alfa-fluoro-11cetonas. La 9alfa-fluoro-16alfa,17alfa- \bar{d} -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,11,20-triona tiene $[\alpha]_D^{20} = +189^\circ$ en CHCl_3 .

Ejemplo 12

10 En una disolución de 16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona (1 g) en cloroformo/piridina 9/1 (50 ml) se hizo pasar cloro durante 1 minuto, y la mezcla de reacción se agitó después durante 30 minutos a temperatura ambiente. El cloro en exceso se destruyó por adición de disolución de sulfito de sodio, y la mezcla se filtró para eliminar el azufre. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, HCl 2N, agua, disolución saturada de bicarbonato de potasio, y agua, hasta neutralidad. El extracto seco se evaporó hasta sequedad, y después el residuo se purificó sobre una columna de sílice, y se cristalizó a partir de metanol, dando 9alfa,11beta-dicloro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-25 diona (630 mg), p. de f. 213-227°C.



De manera similar se prepararon 9alfa,11beta-dicloro-16alfa,17alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9alfa,11beta-dicloro- $\sqrt{16}$ alfa,17alfa- \sqrt{d} -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-
5 3,20-diona, 9alfa,11beta-dicloro-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21,21-dimetil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, 9alfa,11beta-dicloro-16alfa,17alfa-etilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y 9alfa,11beta-dicloro-16,16-metilen-17alfa-hidroxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona, a partir de los correspondientes
10 compuestos de $\Delta^{9(11)}$.

Ejemplo 13

Se disolvió 16alfa,17alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-diona (800 mg) en dioxano
15 no acuoso al 10% (35 ml), se enfrió a 10°C y se añadió ácido perclórico al 72% (0,2 ml), seguido de N-clorosuccinimida (0,5 g), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El producto se hizo precipitar con agua, se filtró, se secó y se recristalizó
20 a partir de cloruro de metileno, dando 9alfa-cloro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-metilen-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona (550 mg).

Ejemplo 14

Una disolución de $\sqrt{16}$ alfa,17alfa- \sqrt{d} -2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-3,20-
25

30 AGO 1974

diona (1 g) en cloroformo (30 ml) y piridina (5 ml) se trató con una disolución de HF (1,5 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y cloroformo (2 ml), y después con N-clorosuccinimida (0,5 g). Al cabo de una semana a
5 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en disolución de acetato de sodio al 10% en exceso, y el producto se aisló a través de cloruro de metileno. El producto crudo se purificó sobre un gel de sílice y se cristalizó a partir de éter, dando
10 9alfa-cloro-11beta-fluoro-16alfa,17alfa-d7-2'-metiloxazolina-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona (0,5 g).

Ejemplo 15

Se disolvieron 11-acetato de 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona (2 g) y diclorodicianoquinona (1,3 g) en dioxano (35 ml). Se hizo pasar cloruro de hidrógeno por la disolución hasta que empezó a formarse un precipitado, y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 20 minutos más. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se vertió en disolución acuosa de carbonato de sodio. El producto se
20 aisló por medio de éter y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, dando 11-acetato de 11beta-
25 hidrox-16alfa,17alfa-isopropilidendioxi-21-metil-

$\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-diona (1,2 g) en forma de un sólido amorfo.

Ejemplo 16

Por el método de los Ejemplos 11(d) a g) se
 5 convirtió 3beta-hidroxi-21-metil- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-
 20-ona en 3beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropiliden-
 dioxo-21-metil- Δ^5 -pregnen-20-ona. Una disolución de
 este compuesto de Δ^5 (5 g) en cloroformo (50 ml) se
 agitó con ácido peracético (5 ml) y acetato de sodio
 10 (0,5 g) durante una hora, después de lo cual el perá-
 cido en exceso se destruyó con bisulfito de sodio. El
 tratamiento posterior dió 3beta-acetoxi-5alfa-6alfa-
 epoxi-16alfa,17alfa-isopropilidendioxo-21-metil-5al-
 fa-pregnan-20-ona. El tratamiento de este compuesto
 15 con eterato de trifluoruro de boro/HF dió 3beta-ace-
 toxi-5alfa-hidroxi-6beta-fluoro-16alfa,17alfa-isopro-
 pilidendioxo-21-metil-5alfa-pregnan-20-ona, que tras
 hidrólisis del grupo 3beta-acetoxi y oxidación del
 grupo 3beta-hidroxilo con reactivo de Jones al gru-
 20 po 3-ceto, se deshidrató e isomerizó en ácido acéti-
 co/HCl dando 6alfa-fluoro-16alfa,17alfa-isopropili-
 dendioxo-21-metil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona. Este últi-
 mo compuesto se sometió a reflujo en benceno con DDQ
 durante 15 horas dando 6alfa-fluoro-16alfa,17alfa-
 25 isopropilidendioxo-21-metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-dio-

30 AGO 1974

na, de p. de f. 283-290^oC.

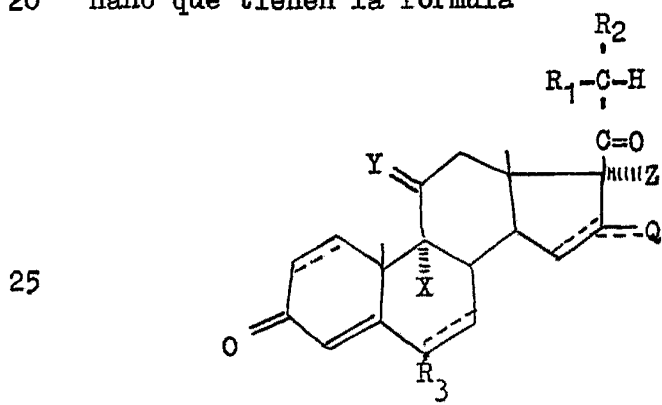
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 11 de Julio de 1973, bajo el N^o 33.149 (provisional), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1^a.- Procedimiento para la preparación de nuevos esteroides alcoholados de la serie del pregnano que tienen la fórmula



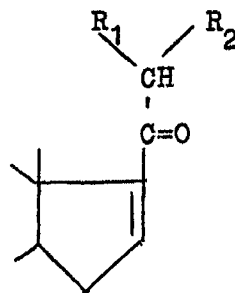
19.8.74
H.M.C.

30 AGO. 1974

en la que X = H ó halógeno, Y = H₂, H(OH), H(Oacilo),
 O ó H(halógeno), R₁ = grupo alcoholo que tiene 1-4
 átomos de C, R₂ = R₁ ó H, R₃ = H, CH₃ o halógeno,
 Z = OH, Oalcoholo u Oacilo, o forma, juntamente con
 5 R₄, un grupo como se indica más adelante, Q = (cuan-
 do C₁₅-C₁₆ es saturado) alcoholideno que tiene 1-4
 átomos de C ó (betaH) (alfa-R₄), donde R₄, juntamen-
 te con Z, es alcoholidendioxi que tiene 3-5 átomos
 de C, alcoholideno que tiene 1-4 átomos de C, aral-
 10coholideno que tiene 7-8 átomos de C, alcoholeno de
 la fórmula $\begin{array}{c} \text{---C} - \text{C---} \\ / \quad \backslash \quad / \quad \backslash \\ \text{A} \quad \text{B} \quad \text{A} \quad \text{B} \end{array}$, donde A = H ó halógeno y

B = H, halógeno, alcoholo (1-4 C), haloalcoholo, al-
 coxi o fenilo, ó un grupo $\overline{[17\text{alfa}, 16\text{alfa-d}]}-$ ó $\overline{[16\text{al-}}$
 15 $\text{fa}, 17\text{alfa-d}]-\text{oxazolino}$, donde el átomo de C en posi-
 ción 2' puede estar sustituido por alcoholo (1-4 C)
 ó fenilo; ó Q = (cuando C₁₅-C₁₆ es no saturado) me-
 tilo o halometilo, que comprende (a) partir de un
 compuesto que tiene la fórmula parcial

20



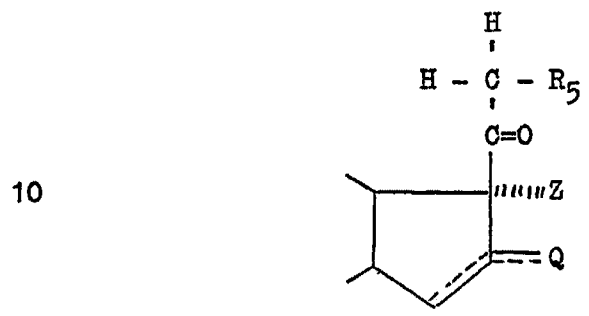
25

19.8.74
 H.M.C.



30 1988

donde R_1 y R_2 tienen los significados dados anteriormente, e introducir los sustituyentes requeridos en las posiciones 15,16 y/o 17 de los productos finales por métodos conocidos per se, ó (b) monoalcohilar en 21 ó dialcohilar en 21,21 compuestos 20-ceto de la serie del pregnano que tienen la fórmula parcial



15 donde Z y Q tienen los significados dados anteriormente y $R_5 = H$ o halógeno, y después introducir los sustituyentes requeridos donde sea necesario en los productos finales y que aún no están presentes, por métodos conocidos per se.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la alcoholación en posición 21 se efectúa tratandó el derivado 20-cetónico del pregnano con un compuesto organometálico y un halogenuro de alcoholo en un disolvente adecuado.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el compuesto organometálico es una dialcoholamida de metal alcalino.



30 AGO 1974

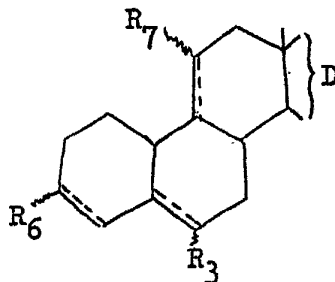


4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la amida de metal alcalino es diisopropilamida de litio.

5 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª-4ª, caracterizado porque el compuesto dialcoholado en posición 21,21 se prepara tratando un compuesto monoalcoholado en posición 21 según los métodos de las reivindicaciones 2 a 4.

10 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque el compuesto 20-cetónico de partida de la serie del pregnano tiene la fórmula

15



20 donde $R_3 = H, CH_3$ o halógeno, $R_6 =$ un grupo hidroxilo o cetónico protegido, $R_7 =$ hidrógeno o un grupo hidroxilo protegido, D indica la estructura de anillo D señalada por las fórmulas parciales dadas anteriormente, y porque, tras la introducción de los
25 sustituyentes en las posiciones 15, 16 y/o 17, o la

19.8.74
H.M.C.

- 67 -





30

alcoholación en la posición 21, el grupo hidroxilo
o cetona en C-3 es hidrolizado, un grupo 17alfa-aci-
loxi ó 17alfa-éter, si lo hay presente, se hidroliza
si se desea, un grupo 3-hidroxilo que puede estar
5 presente se oxida para dar un 3-ceto- o un Δ^4 -3-
ceto-esteroide, y después, si se desea, se introdu-
cen enlaces dobles, o enlaces dobles adicionales, en
las posiciones C₁-C₂, C₄-C₅ y/o C₆-C₇, y/o se intro-
duce un sustituyente en posición 6, y/o se introdu-
10 ce un enlace doble $\Delta^9(11)$ y/o se convierte en el gru-
po 9alfa-halo-11beta-hidroxilo el grupo 9alfa-halo-
11beta-aciloxi, el grupo 9alfa-halo-11ceto- o el gru-
po 9alfa,11beta-dihalo, y/o se introduce un grupo
hidroxilo en posición 11 o se hidroliza un grupo hi-
15 droxilo protegido en posición 11, y, si se desea, se
oxida a un grupo 11-ceto, y/o se acila de nuevo un
grupo hidroxilo, si lo hay, por métodos conocidos
per se.

7ª.- Procedimiento para la preparación de
20 nuevos esteroides alcoholados de la serie del pregnano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y con los fines que se ha especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y ocho hojas
escritas a máquina por una sola cara.

25

30 AGO. 1974
Madrid,

P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Poder

19.8.74
H.M.C.

