



19 ES	11 NUMERO 445981	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

445981

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C075//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO INTERMEDIO EN LA SINTESIS DE 9 α -HALOGENO-16 β -MIL-PREDNISOLONA" CONCEDIDA FEB. 1977		
71 SOLICITANTE (S) Laboratorio Aldc-Unión Calzada y Cía., S.R.C.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE ESPIUGAS DE LLOBREGAT (Barcelona) Angel Guimerá, 123-125		
72 INVENTOR (ES) D. José M ^a Calzada Badia, (cumplimonta art. 59)		
73 TITULAR (ES) el solicitante.		
74 REPRESENTANTE DON VICENTE OCHOA SOUTO		

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 - años, a favor de LABORATORIO ALDO-UNION CALZADA Y - CIA, S.R.C., de nacionalidad española, residente -- en ESPULGAS DE LLOBREGAT -Barcelona-, por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO INTERMEDIO EN LA SINTESIS DE 9α - HALOGENO - 16β - METIL-PREDNISOLONA, siendo inventor D. José Ma Calzada - Badía.

-----:OOO:-----

5 Es sabido que la introducción de un átomo de cloro o de fluor en la posición C-9 de la - prednisolona aumenta notablemente la actividad anti-inflamatoria, normalmente desarrollada por la molé-- cula de prednisolona sin substituir y se ve acompa-- ñada de un sorprendente aumento tanto en la retención de la sal como la del agua. También es sabido que la introducción del grupo 16β metil en la molécula de 9α -halógeno-prednisolona, da lugar a esteroides anti-

10 inflamatorios más potentes que también están exen-
tos de desequilibrios electrolíticos y de retención
de agua a niveles de dosis clínicamente efectivas.

15 El descubrimiento proporciona un pro-
cedimiento para preparar esteroides 9α -halógeno de
la serie 16β -metil-1,4- pregnadieno e intermedios -
útiles en la consiguiente preparación. Más particular
mente esta aplicación se refiere a un método mejorado
de fabricar un intermedio IX trieno del que pueden fa-
bricarse los compuestos de la fórmula general XIV me-
diante, por ejemplo, métodos similares a los descritos
20 previamente por R. Rauser y colaboradores (J. Org, Chem
31, 20, 1960).

Así, el trieno 21-acetato XI puede ha-
cerse reaccionar con el ácido hipobromoso para formar
un compuesto XII 9-bromo-11-hidroxi que puede entonces
25 convertirse al epóxido XIII 9,11 que puede reaccionar
con el haluro de hidrógeno (por ejemplo, HF o bien el
HCl) para formar un compuesto 9-halo-11-hidroxi (XIV).

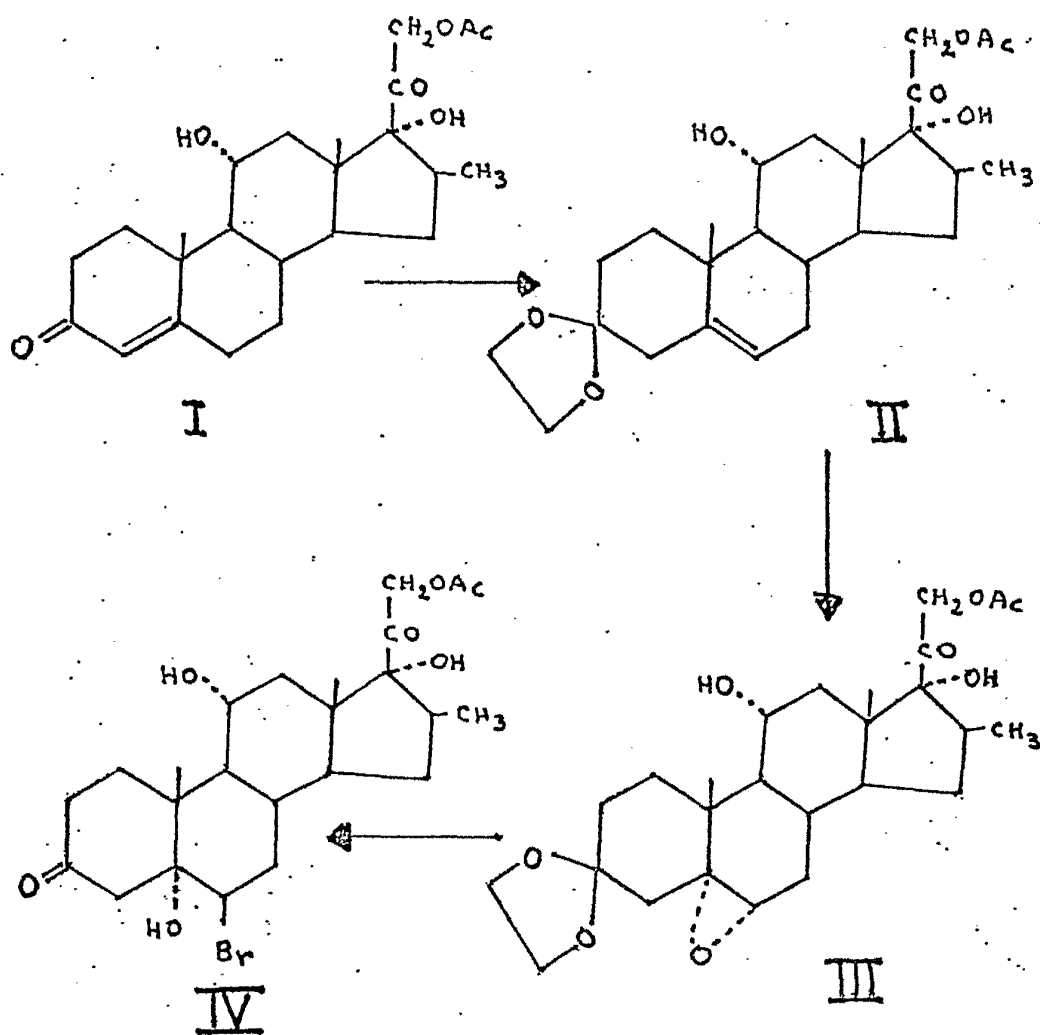
Se ha descubierto que es posible a par-
tir del 11α , 17α , 21-trihidroxi- 16β -metil-pregn-4-
30 eno-3,20-diona-21-acetato (I), mediante un proceso que
comprende un único paso de bromación, obtener el 2α -
bromo- 5α - 11α - 17α , 21-trihidroxi- 16β -metil-pregnan-
4-eno-11-mesilato-5,17,21-triacetato (VIII) que reac-
ciona bajo condiciones especiales para formar el 17,
35 21-dihidroxi- 16β -metil-pregn-1,4,9 (11)-trieno-3,20-
diona-17,21-diacetato (IX).

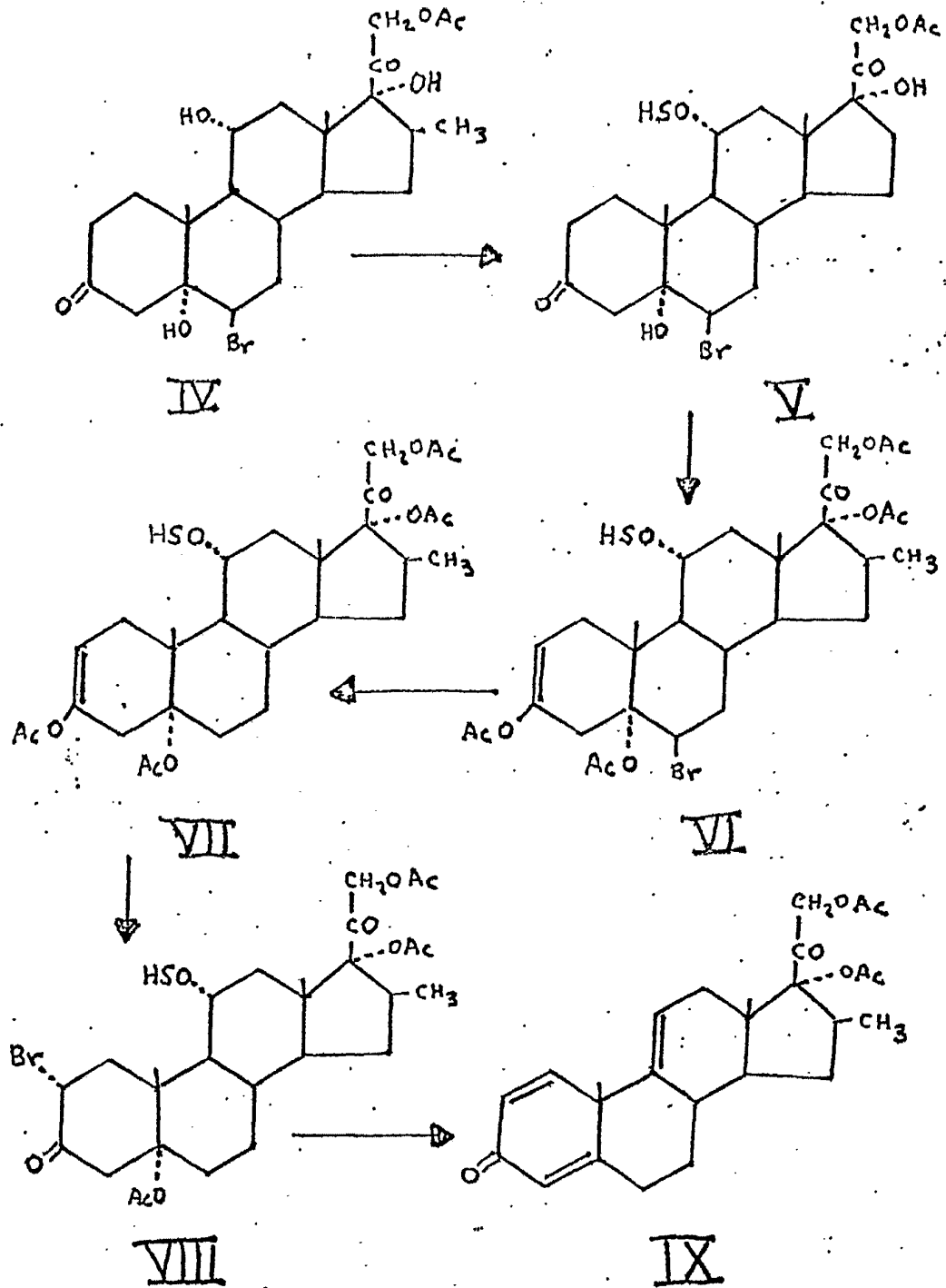
Esto es, como descrito anteriormente,
un producto intermedio útil para la fabricación de com-
puestos de fórmula general XIV, es decir, 9α -cloro- 11α
40 17α , 21-trihidroxi- 16β -metil-pregnan-1,4-dieno-3,20-
diona. Así el presente hallazgo proporciona un método
nuevo para la producción de un 2α -bromo- 5α , 11α , 17α

45

21-tetrahidroxi-16 β -metil-pregnan-4-eno-3,20-diona-11-mesilato-5 α ,17 α ,21-triacetato (VIII) a partir - del 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-pregnan-4-eno-3,20-diona-21-acetato (I).

En la figura siguiente presentamos el adecuado esquema de reacción.





El compuesto inicial, un 11α , 17α ,
50 21 -trihidroxi- 16β -metil-pregnan-4-eno-3,20-diona-21-
acetato (I) se quelatiza para producir el 3-cetal (II).
El etileneglicol, en presencia del ácido p-toluensulfó
nico o el clorhidrato de piridina es el agente quelati
zador preferido. La formación del cetal está acompaña
55 da de la migración del doble enlace desde el 4,5 a la
posición 5,6.

La epoxidación del doble enlace (5)-(6) del compuesto II con un perácido (ácido perbenzoico, ácido monoperoftálico u otros agentes epoxidantes comú-
 60 dos) produce el correspondiente 5 α , 6 α -epóxido (III). Una mezcla de ambos epóxidos α y β se produce en esta epoxidación, mezcla que puede separarse por cristalización. El epóxido III se emplea en el paso siguiente, que es una reacción de apertura de epóxido en la que el 11 α
 65 17 α , 21-trihidroxi-16 β -metil-3,3-etilen-dioxi-5 α , 6 α óxido-pregnan-20-ona-21-acetato (III) reacciona con el ácido bromhídrico para producir el correspondiente 6 α bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-21-acetato (IV).

La adición de cloruro de metano-sulfonilo al compuesto IV produce el 6 β -bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-21-acetato-11-mesilato (V) el cual reacciona con el anhídrido acético y el ácido perclórico para producir el 6 β -bromo-
 70 3,5,17,21-tetracetato (VI).

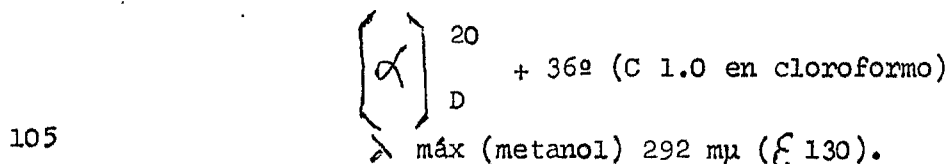
El tratamiento de VI con acetato cromo-
 so en dimetilsulfóxido conteniendo n-butano-1-tiol bajo dióxido de carbono da lugar al 3,5,17,21-tetracetato (VII) La reacción de VII con N-bromosuccinimida o bien con 1,3
 80 dibromo-5,5-dimetil-hidantoina y ácido perclórico en tetra hidrofurano produce el 2 α -bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-tetra hidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-5,17,21-tri-acetato-11-mesilato (VIII). La deshidrobromación, deshidroacetilación y la deshidromesilación de VIII en dimetilformamida
 85 en caliente, con la ayuda del bromuro de litio y carbonato de litio, da lugar al trieno 17,21 diacetato (IX).

EJEMPLO 1º.

Una mezcla de 4,1 gramos de 11 α , 17 α .

21-trihidroxi-16 β -metil-pregnan-4-eno-3,20-diona-
21-acetato (I), 110 ml. de benceno, 42 ml. de etilen
glicol y 2,45 gramos de clorhidrato de piridina se
refluje bajo agitación durante 8 horas en un separa-
dor de agua. En cuanto termina la reacción, se añaden
100 ml. de solución acuosa de bicarbonato sódico al
5%. La mezcla se concentra hasta que aparecen crista-
les y se vierte entonces en agua fría. El precipitado
resultante se elimina por filtración, se lava con agua
neutra y se seca.

La cristalización del residuo da 3.5
gramos de 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-3,3-etilen-dioxi-
16 β -metil-pregnan-5-eno-20-ona-21-acetato (II) carac-
terizado por:



Análisis: Calculado para C₂₆H₃₈O₇
(por ciento) C 67,51; H 8,28;

Encontrado (por ciento) C 67,57; H 8,15

EJEMPLO 2^o.

Una solución de ácido monoperftálico -
(21 gr.) en eter (120 ml.) se añade durante 1,5 horas
a una solución de 15 gr. de 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-
3,3-etilen-dioxi-16 β -metil-pregnan-5-eno-20-ona-21-
acetato (II) en cloroformo (500 ml.) a -30 $^{\circ}$ C. Después
de mantenerla a -30 $^{\circ}$ C durante 3 horas la fase orgáni-
ca se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódi-
co al 5%. La solución se lava entonces con agua, se se-
ca y se evapora hasta residuo, el cual mediante crista-
lización en metanol da 10,5 g. de 11 α , 17 α , 21-trihi-
droxi-3,3-etilen-dioxi-16 β -metil-5 α , 6 α -óxido-preg-
nan-20-ona-21 acetato (III) caracterizado por:

IR (KBr) 3550, 3450 (amplio), 1740, 1728, 1235 cm^{-1}
Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_8$ (por ciento) C 65.25
H 8.00

125 Encontrado: (por ciento) C 65.37; H 8.08.

EJEMPLO 3º.

4.8 gramos de 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-3,3-etilen-dioxi-16 β -metil-5 α , 6 α -óxido-pregnan-20-ona-21-acetato (III) en cloroformo (320 ml.) y HBr 50% (120 ml.) se agitan vigorosamente a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añade una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y se separa la capa orgánica, se lava con agua se seca y se evapora. El residuo se cristaliza en acetona-hexano para producir 3 gramos de un compuesto identificado como 6 β -bromo-5 α , 11 α -17 α , 21-tetrahidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-21-acetato (IV).

135
140 $\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} + 48^\circ$ (C1.0 en cloroformo)
 $\lambda_{\text{máx}}$ (metanol) 289 $\text{m}\mu$ (ϵ 104).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{BrO}_7$
(por ciento) C 55.93; HB 6.84; Br 15.50.

Encontrado (por ciento) C 56.12; H 6,91; Br 15,61.

EJEMPLO 4º.

145 Una solución de 10.3 gramos de 6 β -bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-pregnan-3,20-diona-21-acetato (IV) en 50 ml. de piridina se agitó a -5°C al tiempo que se añade gota a gota 8.1 g. de cloruro de metano-sulfonilo durante un período de unos 15 minutos. Después de haber completado la adición, se agita la mezcla durante 2 horas manteniendo la temperatura a unos 0°C , se vierte entonces en 400 ml. de agua fría y 200 ml. de dicloroetano. La mezcla se acidifica a un pH de 3.5 con solución de ácido sulfúrico 4N y se agita durante 1 hora. Se separa la capa de dicloroetano, se -

150
155

160 extrae una vez la porción acuosa con 200 ml. de di-
cloroetano y los extractos orgánicos reunidos se la
van con agua, se secan y se concentran hasta la se-
quedad bajo vacío a 60° C. El residuo oleoso amari-
lento por cristalización en benceno - eter de petró-
leo produce 9,5 gramos de 6 β -bromo- 5 α , 11 α , 17 α
21-tetrahidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-21-ace-
tato-11-mesilato (V).

165
$$\left[\alpha \right]_D^{20} + 42^\circ \text{ (C 1.0 en cloroformo)}$$

λ máx (metanol) 290 m μ (ϵ 108).

Análisis calculado para C₂₅H₃₇BrO₉S
(por ciento) C.50.59; H 6,28; Br 13.46; S 24,26.

Encontrado (por ciento) C 50.72; H 6.31

170 Br. 13,23; S 24,18.

EJEMPLO 5º.

175 29,6 gramos de 6 β -bromo-5 α , 17 α , 21-
tetra-hidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-21-acetato-
11-mesilato (V), se añadieron a una solución de 230 ml.
de anhídrido acético y 1,5 ml. de ácido perclórico 70%
en 250 ml. de etil acetato. La mezcla se mantuvo a la -
temperatura ambiente durante 1 hora y se lavó sucesiva-
mente con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%.

180 La solución de etilacetato se secó en -
sulfato sódico y evaporó a sequedad bajo vacío. La cris-
talización del residuo en metanol dio 23,7 gr. de 6 β -
bromo-3,5 α , 11 α , 17 α , 21-pentahidroxi-16 β -metil-preg-
nan-2-eno-20-ona-3,5, 17, 21-tetracetato 11-mesilato (VI)
caracterizado por

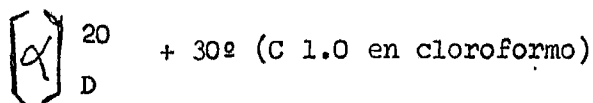
185
$$\left[\alpha \right]_D^{20} - 7^\circ \text{ (C 1.0 en cloroformo)}$$

λ máx (metanol) 286 m μ (ϵ 115)

Análisis: calculado para C₃₁H₄₃BrO₁₂S
(por ciento) C 51.74; H 6.02; Br. 11.10; S 4.45.

17, 21-triacetato-11-mesilato (VIII).

225



λ máx. (metanol) 286 μ (ξ 112).

Análisis: Calculado para $C_{29}H_{41}BrO_{11}S$
(por ciento) C 51,40; H 6,10; Br 11,79; S. 25,97

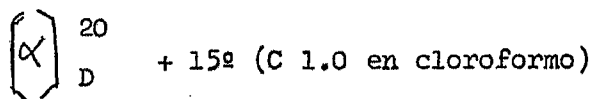
230

Encontrado (por ciento) C 51,38; H 6,22
Br 11,85; s 25,90.

EJEMPLO 8º.

6 gramos de 2 α -bromo-5 α , 11 β , 17 α ,
21-tetrahidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-5,17,21-
triacetato-11-mesilato (VIII) se añaden en porciones a
una mezcla de 60 ml. de dimetilformamida, 12 gramos de
carbonato de litio y 6 gramos de bromuro de litio bajo
agitación a 100º C. La mezcla de reacción se refluye a
130º C bajo nitrógeno durante 0,5 horas, se enfría y se
vierte en agua fría. El sólido se filtra, se lava con
agua y se seca. La cristalización del residuo en bence-
no-hexano da 3,9 gramos de 17, 21-dihidroxi-16 β -metil-
pregnan-1, 4, 9 (11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato
(IX).

245



λ máx. (metanol) 238 μ (ξ 15,450)

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{32}O_6$ (por ciento)
C 70,89; H 7,32.

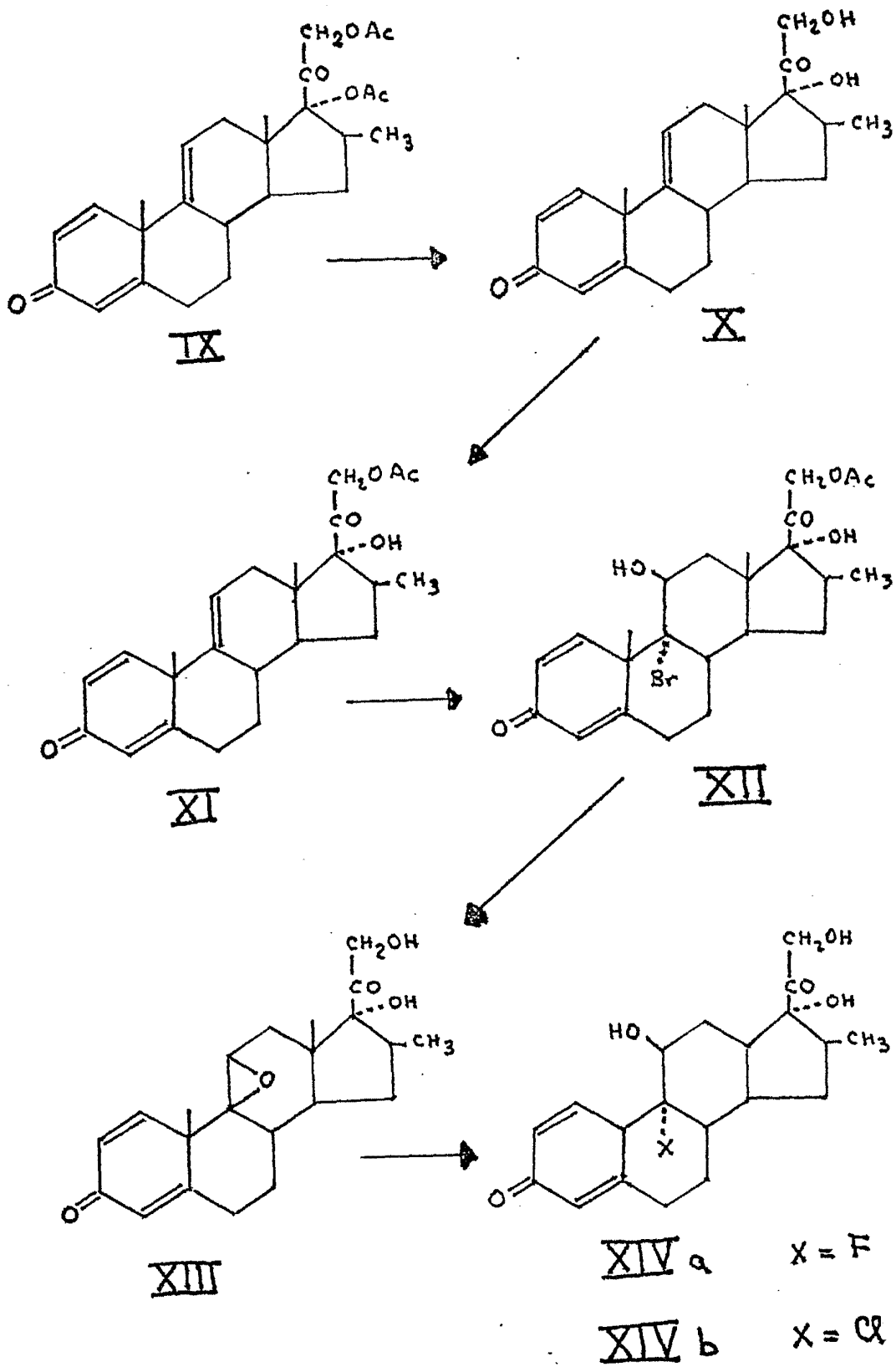
250

Encontrado (por ciento) C 70,63; H 7,33.

A partir de este compuesto intermedio, el 17,
21-dihidroxi-16- β metil-pregnan-1, 4, 9 (11)-trieno-3,20
diona-17,21 -diacetato (IX), obtenemos los productos 9 α
halógeno-16 β -metil-prednisolona (XIV) por métodos comu-
nes, descritos por varios autores.

255

En esquema, las reacciones son las siguien-
tes:



260 El trieno 17, 21-diacetato (IX) mediante hidrólisis se convierte en el correspondiente alcohol libre (X).

265 La esterificación de la función hidroxilo en la posición 21 se ve afectada por el anhídrido acético en presencia de piridina para producir XI. La reacción de XI con el ácido hipobromoso, generado a partir de 1,3 -dibromo-5,5-dimetil-hidantoina y el ácido perclórico en tetrahydrofurano, produce la bromohidrina XII que simultáneamente se cierra con base e hidroliza a C-21 para producir el 9(11) óxido-17 α , 21-diol (XIII).

270 La reacción de XIII con ácido fluorhídrico 70% produce la 9 α -fluoro-16 β -metil-prednisolona (XIVa) y con el ácido clorhídrico 37% produce la -9 α -cloro-16 β -metil-prednisolona (XIVb).

EJEMPLO 9º.

275 Una suspensión de 4.4 gramos de 17 α , 21-dihidroxi-16 β -metil-pregnan-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato (IX) en 85 ml. de solución metanólica de hidróxido de potasio al 1% se agita bajo nitrógeno a 0º C durante 3 horas. La adición de agua fría, la eliminación de metanol en vacío, acidificación con ácido acético, filtración y cristalización en etilacetato produce 3,5 gramos de 17 α , 21-dihidroxi-16 β -metil-pregnan-1,4,9(11) trieno-3,20-diona (X).

285 $\left[\begin{array}{c} \alpha \\ \beta \end{array} \right]_{D}^{20} + 45^{\circ} \text{ (C 0,5 en dioxano)}$

$\lambda_{\text{máx.}} 238 \text{ m}\mu \text{ (}\xi 15,650\text{)}$

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{28}O_4$
(por ciento) C 74,13; H 7,92.

Encontrado (por ciento) C 73,95; H 8,03

290 EJEMPLO 10º.

5 ml. de anhídrido acético se echan gota a gota a una mezcla de 50 ml. de piridina y 10 gramos

de 17 α , 21-dihidroxi-16 β -metil-pregnan-1,4,9 (11)-
trieno-3,20- diona (X). La mezcla se mantiene a la -
295 temperatura ambiente durante 20 horas, y se vierte -
entonces bajo vigorosa agitación en 500 ml. de agua
fría.

Transcurrida aproximadamente 1 hora
el sólido se filtra, se lava con agua, se seca a pe-
300 so constante, dando unos 10 gramos de 17 α , 21-dihidro
xi-16 β -metil-pregnan-1,4,9(11)-trieno-3,20 diona-21-
acetato (XI).

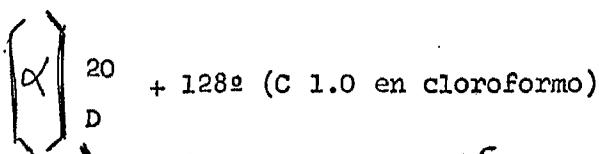
$\left[\begin{array}{c} \alpha \\ D \end{array} \right]_{20} + 75^{\circ} \text{ (C 0,5 en dioxano)}$
305 Δ máx (metanol) 238 μ (ϵ 15,500)
Análisis: Calculado para C₂₄H₃₀O₅
(por ciento) C 72,34; H 7,59.

Encontrado (por ciento) C 72,99; H 7,57.

EJEMPLO 11^o

310 Una solución de 6 gramos de 17 α , 21-
dihidroxi-16 β -metil-pregnan-1,4,9 (11)-trieno-3,20-dio
na-21-acetato (XI) en 60 ml. de tetrahidrofurano se tra
tó a temperatura ambiente con 0,6 gramos de ácido percló
rico 70%, con 6 ml. de agua y 4,2 gramos de 1,3-dibromo-
315 5,5-dimetilhidantoina. Después de agitar durante 3 horas
a la oscuridad y a temperatura ambiente, se añadió solu
ción acuosa de sulfito sódico 10% hasta que el papel de
almidón KJ no se manchó de azul. Se vierte entonces la
320 solución en 600 ml. de agua fría. Se recoge el sólido -
por filtración, se lava con agua neutra y se utiliza el
producto húmedo en la siguiente reacción.

Partiendo de la cristalización en etila-
cetato se obtuvieron muestras de 9 α -bromo-11 α , 17 α ,
21-trihidroxi-16 β -metil-pregnan-1,4-dieno-3,20-diona-
325 21-acetato (XII).



λ máx (metanol) 242 μ (ϵ 14,000).

330 Análisis: Calculado para $C_{24}H_{31}BrO_6$
(por ciento) C 58,19; H 6,31; Br 16,13.

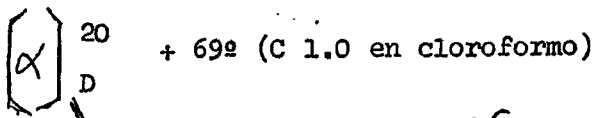
Encontrado (por ciento) C 58.09; -
H 6.30; Br 16,02

EJEMPLO 12^o.

335 24 ml. de solución de hidróxido só-
dico 1N se añaden durante un periodo de 20 minutos a
5^o C bajo agitación, a la solución de 8 gramos del pro-
ducto húmedo (XII) 9 α -bromo-11 α , 17 α , 21-trihidroxi-
16 β -metil-pregnan-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato (XII)

340 en 300 ml. de una mezcla de cloroformo-metanol (1:1).
La solución se agita durante 4 horas y se neutraliza en-
tonces por adición de ácido acético.

La solución se concentra bajo presión
reducida hasta sequedad. Se añade agua de hielo bajo -
agitación y se recoge el sólido por filtración. La cris-
345 talización del sólido en metanol dio 4,6 gramos de 17 α
21-dihidroxi-16 β -metil-9 β , 11 β -óxido-pregnan-1,4-die-
no-3.20-diona (XIII).



350 λ máx. (metanol) 250 μ (ϵ 14,300)

Análisis: Calculado para $C_{22}H_{28}O_5$
(por ciento) C 70,94; H 7,58.

Encontrado (por ciento) C 71,17; H,7,45

EJEMPLO 13^o.

355 100 ml. de solución acuosa de ácido -
fluorhídrico se enfrían a -10^o C en un frasco de polieti-
leno equipado con agitador electromagnético.

10 gramos de 17 α , 21-dihidroxi-16 β -
-metil-9 β , 11 β -óxido-pregnan-1,4-dieno-3,20-diona

360 (XIII) se añaden bajo agitación durante 15 minutos.
Después de 0,5 horas la mezcla de reacción se vierte
en agua y amoníaco. Se recoge el sólido por filtra-
ción y previo lavado con agua neutra, se seca hasta
365 peso constante, produciendo 9 gramos de 9 α -fluor-11 β -
17 α , 21-trihidroxi-16 β -metil-pregnan-1,4-dieno-3,20 d
diona (XIVa).

La cristalización en etilacetato produ-
ce 8,2 gramos de XIVa caracterizado por:

370 $\left[\begin{array}{c} \alpha \\ \text{D} \end{array} \right]^{20} + 114g \text{ (C 1.0 en cloroformo)}$
 λ máx. (metanol) 239 m μ (ϵ 15,400)

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₉FO₅
(por ciento) C 67.33; H 7,45; FO 4.84

Encontrado (por ciento) C 67,41; H 7,39

375 F 4,78.

EJEMPLO 14^o.

210 ml. de ácido clorhídrico 70% se -
añaden a 0 $^{\circ}$ C durante un período de 40 minutos a una -
suspensión de 25 gramos de 17 α , 21-dihidroxi-16 β -me-
380 til-9 β , 11 β -óxido-pregnan-1,4-dieno-3,20-diona (XIII)
en 150 ml. de acetona.

La solución resultante se mantiene a 0 $^{\circ}$
C con agitación durante 2,5 horas y el precipitado se -
recupera entonces por filtración, se lava con agua neu-
385 tra y se seca, consiguiendo 23 gramos de 9 α -cloro-11 β -
17 α , 21-trihidroxi-16 β -metil-pregnan- 1,4-dieno-3,20-
diona (XIVb).

390 $\left[\begin{array}{c} \alpha \\ \text{D} \end{array} \right]^{20} + 134g \text{ (C 1.0 en dioxano)}$
 λ máx (metanol) 240 m μ (ϵ 14,585)

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₉ClO₅
(por ciento) C 64,52; H 7.15; Cl 8,67.

Encontrado (por ciento) C 64,71; H 7,12

Cl 8.59

395

N O T A

Se declaran de novedad y propia invención las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

400 1ª.- Procedimiento para la preparación de un compuesto intermedio en la síntesis de 9 α -Halógeno - 16 β - Metil-Prednisolona, caracterizado por la obtención del compuesto 17,21 dihidroxi-16 β -metil-pregnan-1,4,9 (11)-trieno-3,20-diona-17,21- dia-
405 cetato (IX), intermedio comunmente utilizado en la síntesis de 9 α -halógeno-16 β -metil-prednisolona, - utilizando los pasos de síntesis según el orden de las reivindicaciones sucesivas.

410 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación primera, caracterizado por la obtención del trieno (IX) intermedio, por un primer paso en que, - a partir de 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-16 β -metil-pregnan-4-eno-3,20-diona-21-acetato (I) se obtiene 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-16 β -metil-pregnan-5-eno-20-ona-21-acetato (II) por tratamiento con
415 etilenglicol y clorhidrato de piridina en benceno.

420 3ª.- Procedimiento de obtención del trieno (IX) intermedio, según la reivindicación primera, caracterizado por un segundo paso en que, a partir de 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-16 β -metil-pregnan-5-eno-20-ona-21-acetato (II) se obtiene 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-16 β -metil-5 α , 6 α , epoxi-pregnan-20-ona-21-acetato (III) por tratamiento con ácido monoperftálico en cloroformo.

425 4ª.- Procedimiento de obtención del trieno (IX) intermedio, según la reivindicación primera, caracterizado por un tercer paso en que, a partir de 11 α , 17 α , 21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-16 β -metil-5 α , 6 α epoxi-pregnan-20-ona-21-acetato (III), se obtiene 6 β -

430 bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-tetrahidroxi-16 β -metil-
pregnan-3,20-diona-21-acetato (IV) por tratamiento
con ácido bromhídrico en cloroformo.

5^a.- Procedimiento de obtención del
trieno (IX) intermedio, según la reivindicación --
primera, caracterizado por un cuarto paso en que,
435 a partir de 6 β -bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-tetrahi-
droxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-21-acetato (IV)
se obtiene 6 β -bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-tetrahidro
xi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-21-acetato-11-mesi
lato (V) por tratamiento con cloruro de metano-sul-
440 fonilo en piridina y posterior acidulación de pH 3,5
con ácido sulfúrico.

6^a.- Procedimiento de obtención del -
trieno (IX) intermedio, según la reivindicación pri
mera, caracterizado por un quinto paso en que, a --
445 partir de 6 β -bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-acetato-11-me-
silato (V) se obtiene 6 β -bromo-3,5 α , 11 α , 17 α ,
21-pentahidroxi-16 β -metil-pregnan-2-eno-20-ona-3,5,
17,21-tetracetato-11-mesilato (VI) por tratamiento
con anhídrido acético en acetato de etilo, utilizan-
450 do ácido perclórico en cantidades catalíticas.

7^a.- Procedimiento de obtención del -
trieno (IX) intermedio, según la reivindicación pri
mera, caracterizado por un sexto paso en que, a par
tir de 6 β -bromo-3,5 α , 11 α , 17 α , 21-pentahidroxi-
455 16 β -metil-pregnan-2-eno-20-ona-3,5,17,21-tetraceta
to-11-mesilato (VI) se obtiene 3,5 α , 11 α , 17 α , 21-
pentahidroxi-16 β -metil-pregnan-2-eno-20-ona-3,5,17,21
tetracetato-11-mesilato- (VII) por tratamiento con -
acetato de cromo y n-butano-1-tiol-en dimetil-sulfóxi
460 do.

8^a.- Procedimiento de obtención del tri
eno (IX) intermedio, según la reivindicación primera,

465 caracterizado por un séptimo paso en que a partir -
de 3,5 α , 11 α , 17 α , 21-pentahidroxi-16 β -metil -
pregnan-2-eno-20-ona-3,5,17,21-tetracetato-11-mesi-
lato (VII) se obtiene 2 α -bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-
470 tetrahidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona, 5,17,21
triacetato-11-mesilato (VIII) por tratamiento con -
ácido perclórico y 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoi-
na en tetrahidrofurano seguido de adición de sulfi-
to sódico.

9ª.- Procedimiento de obtención del -
trieno (IX) intermedio, según la reivindicación pri-
mera, caracterizado por un octavo y último paso en
475 que a partir de 2 α -bromo-5 α , 11 α , 17 α , 21-tetra-
hidroxi-16 β -metil-pregnan-3,20-diona-5,17,21-tria-
cetato-11-mesilato (VIII) se obtiene el trieno obje-
to de la patente, 17, 21-dihidroxi- 16 β -metil-preg-
nan-1,4,9 (11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato (IX)
480 por tratamiento con una mezcla de carbono de litio y
bromuro de litio en dimetil-formamida a reflujo en -
atmósfera de nitrógeno.

10ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN COMPUESTO INTERMEDIO EN LA SINTESIS DE 9 α - HA-
485 LOGENO - 16 β - METIL-PREDNISOLONA.

Madrid, 11 de Marzo de 1.976


VICENTE OCHOA
P.F.