



ESPAÑA

**PATENTE DE INVENCION**

10 ES 11 12 13 A1

NUMERO	455.934
FECHA DE PRESENTACION	15 Febrero 1.977

6 MAR 1978

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
8928/74	27-Febrero-1.974	Gran Bretaña
29984/74	5-Julio-1.974	Gran Bretaña
32945/74	25-Julio-1.974	Gran Bretaña
49982/74	19-Noviembre-1.974	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J / A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 435.067
------------------------	---	---

54 TITULO DE LA INVENCION  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES"  
(Solicitud divisional de la 435.067, de acuerdo con el artículo 46, Sección G, 1 del Convenio para la Protección de la Propiedad Industrial (Convencion General de Paris), Texto vigente revisado en Estocolmo en 14 de Julio de 1.967).

71 SOLICITANTE (S)  
PIERREL, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Via Turati, 30 - MILAN - ITALIA

72 INVENTOR (ES)  
1) Mario RIVA De nacionalidad italiana. Han cedido sus derechos a la solicitante.  
2) Luciano TOSCANO

73 TITULAR (ES)  
La misma solicitante.

74 REPRESENTANTE  
D. Pablo Agudo Obregón

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides que tienen buena actividad-inflamatoria.

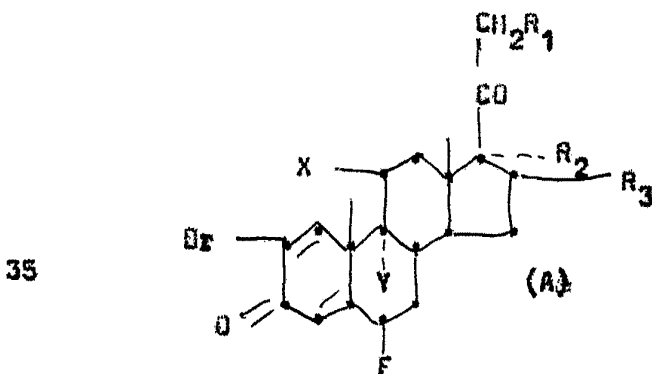
5 Se conocen muchos esteroides que tienen actividad anti-inflamatoria cuando se administran tópica y/o sistémicamente, y alguno de ellos tiene una actividad anti-inflamatoria bastante satisfactoria. Desgraciadamente, todos ellos tienden a producir efectos colaterales indeseables. Por ejemplo, pueden alterar el equilibrio mineral en el sujeto al  
10 que se administran, reduciendo el equilibrio del potasio y/o del sodio, y pueden afectar negativamente a la función de las glándulas suprarrenales.

En consecuencia, su aplicación debe efectuarse con precaución.

15 Nuestro objeto ha sido el de producir nuevos esteroides que tienen una actividad anti-inflamatoria muy buena, preferentemente superior a la mayoría de todos los esteroides conocidos, y que tienen efectos colaterales muy bajos o

20 carecen en absoluto de ellos, preferentemente cuando se miden  
en términos absolutos pero, en particular, cuando se miden  
como la proporción terapéutica, es decir, la proporción de la  
dosis activa que se necesita para obtener la actividad  
anti-inflamatoria en relación con la dosis mínima en que se  
incurra en los efectos indeseados.

25 Hemos encontrado ahora que los 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro  
pregna-1,4-dieno-3,20-diones tienen una fuerte actividad anti-  
inflamatoria y al mismo tiempo evitan totalmente o al menos  
disminuyen los efectos colaterales indeseables de compuestos  
esteroides conocidos. Los nuevos compuestos preferidos de la  
30 invención tienen la fórmula general:



en la que X representa OH

Y representa F,

40  $R_1 = R_2$  representa  $OO$

$R_3$  representa  $OO$

Los radicales  $U$ , que pueden ser iguales o diferentes, se se-  
leccionan entre el H y los radicales acilo, o los grupos  $OO$

45 en las posiciones 16 ó 17 ó en las posiciones 17 y 21 pueden formar juntos un cetal cíclico, un acetal cíclico o un alquil-ortoéster cíclico, y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables con dichos compuestos en los que al menos un radical Q es un radical de ácido policarboxílico o un radical de ácido inorgánico. Las sales son preferentemente solubles  
50 en agua y se prefiere con un metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio. Los ésteres son preferentemente con un grupo alifático, arilo, arilalifático o cicloalifático. El grupo OQ de R<sub>1</sub> puede ser también un alquil-ortoéster.

Entre los valores típicos de radicales alifáticos  
55 apropiados como radical esterificante en un grupo acilo dicarboxílico se encuentran el alquilo, conteniendo preferentemente hasta 7 átomos de carbono, y el alquenilo. Particularmente preferido es el alquilo que contiene hasta 4 átomos de carbono, especialmente el metilo, etilo y propilo.

60 Entre los radicales cicloalifáticos típicos se encuentran los radicales cicloalquilo que contienen de 5 a 8 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopentilo y el ciclohexilo. Entre los radicales arilalifáticos típicos se encuentran los radicales de fenil-alquilo, por ejemplo cuando el alquilo es como se ha descrito anteriormente, por ejemplo bencilo.  
65 Los radicales arilos típicos son los que contienen un arilo fenilo, como por ejemplo fenilo no sustituido.

Cuando Q es acilo, siendo pues OQ un radical éster,

Q puede ser el radical de un ácido inorgánico, como por ejemplo ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico, por ejemplo un ácido sulfónico o un ácido carboxílico, incluyendo los ácidos alifáticos, alicíclico, aromático, arilalifático y carboxílico heterocíclico, incluyendo los ácidos carboxílicos tales como los ácidos tiocarboxílicos y los ácidos amino-carboxílicos. Entre los ácidos carboxílicos preferidos se encuentran el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido cloroacético, el ácido trifluoroacético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido valérico, el ácido trimetilacético, el ácido dietilacético, el ácido caproico, el ácido crotonico, el ácido enántico, el ácido caprílico, el ácido cáprico, el ácido palmítico, el ácido undecánico, el ácido undecilónico, el ácido exálico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido pimélico, el ácido tartárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido carbámico, la glicina, los ácidos alcoxi-carboxílicos, el ácido hexahidrobenczoico, los ácidos ciclopentilpropiónicos, el ácido ciclohexilacético, los ácidos ciclohexilbutíricos, el ácido benzoico, el ácido ftálico, el ácido fenilacético, los ácidos fenilpropiónicos, el ácido furano-2-carboxílico, el ácido nicotínico y el ácido isonicotínico. Entre los ácidos sulfónicos preferidos se encuentran el ácido metanesulfónico y el ácido toluensulfónico.

Entre los radicales acilos particularmente preferi-

95 dos se encuentran los derivados del ácido acético, el ácido trimetilacético y el ácido propiónico, el ácido  $\alpha$ -fenilpropiónico, el ácido  $\beta$ -fenilpropiónico, el ácido valérico y los ácidos dicarboxílicos, por ejemplo el ácido succínico.

100 Se prefiere a menudo que en  $R_1$ ,  $Q$  sea un grupo acilo tal como se ha descrito anteriormente, particularmente los grupos acilo carboxílicos anteriormente descritos, ya que los ésteres-21 tienen una actividad biológica particularmente buena. A menudo se prefiere que cuando  $X$  representa  $OH$ ,  $Q$  sea hidrógeno.

105 En las posiciones 16, 17 ó 17, 21 pueden formarse cualesquiera cetales cíclicos o acetales cíclicos, pero son preferentemente acetónidas o derivados del 17, 21- metilendioxi. Entre los ortoésteres cíclicos adecuados que pueden formarse en estas posiciones se incluyen el 17,21 metilortocetato, el 17,21 etilortopropionato, el 17,21 metilortobenzoato y el 17,21 metilortovalorato.

110 Una clase preferida de compuestos de la invención son aquellos en los que  $R_3$  representa  $\alpha$   $OH$ , especialmente  $OH$ .

115 Con frecuencia se prefiere que  $Y$  = halógeno =  $OK$ , y  $X$  represente  $OH$  solamente. Los valores preferidos de  $Y$  son el bromo y, especialmente, el fluor. Así, los compuestos de la invención particularmente preferidos son compuestos 9- $\alpha$ -halo (especialmente fluor) 11- $\beta$ -hidroxi.

Evidentemente es algo ya conocido la obtención de  
120 compuestos de pregno-1,4-dieno-3,20-diona. También se cono-  
ce la producción de unos pocos 2-bromo esteroides. Además,  
es sabido de todos los procedimientos de obtención de los 6- $\beta$   
fluor esteroides. Ha habido algunas referencias en la litera-  
tura sobre la producción de 6- $\beta$ -fluor esteroides, pero parece  
125 que en la técnica se ha considerado generalmente que los 6- $\beta$   
-fluor esteroides son farmacéuticamente inferiores a los 6- $\alpha$   
-fluor esteroides. La combinación de 2-bromo con 6- $\beta$ -fluor  
en las pregno-1,4-dieno-3,20-diones parece ser nueva y propor-  
ciona una buena actividad anti-inflamatoria con muy pocos o  
130 mínimos efectos colaterales como se ha dicho anteriormente.

Los nuevos compuestos de la invención tienen buena  
actividad anti-inflamatoria. Esta actividad puede demostrar-  
se por los procedimientos convencionales de la administración,  
por ejemplo tópica y sistémicamente. Algunos compuestos  
135 proporcionan mejores resultados tópicamente mientras que otros  
los proporcionan sistémicamente, por ejemplo cuando se ingieren  
oralmente, que es la forma preferida. Debido a la fuerte acti-  
vidad poseída por los compuestos preferidos de la invención,  
pueden utilizarse dosis inferiores, que son útiles con esteroi-  
140 des anti-inflamatorios conocidos; incluso a las dosis conven-  
cionales los compuestos preferidos de la invención tienen efec-  
tos colaterales muy inferiores, y generalmente carecen de ellos,  
en comparación con los esteroides anti-inflamatorios conocidos.

145 Los compuestos de la invención son útiles para el  
tratamiento de una amplia variedad de condiciones inflamato-  
rias, por ejemplo en el tratamiento de las condiciones infla-  
matorias, de la piel, los ojos y los oídos de los humanos y de  
los animales domésticos más valiosos, así como en las dermati-  
tis por contacto y otras reacciones alérgicas, poseyendo al  
150 mismo tiempo valiosas propiedades contra el reuma artrítico.

Las composiciones terapéuticas de la invención com-  
prenden un compuesto de la invención junto con un vehículo  
líquido o sólido farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse  
cualquier concentración terapéuticamente aceptable y efectiva  
155 del compuesto. Puede prepararse cualquier composición apropia-  
da, según la forma de administración escogida. Entre las com-  
posiciones apropiadas se incluyen las píldoras, tabletas, cáp-  
sulas, soluciones, jarabes o elixires para uso oral, formas lí-  
quidas de los tipos utilizados para preparar composiciones  
160 inyectables de las hormonas corticoesteroides naturales y sin-  
téticas, y composiciones tópicas, por ejemplo en forma de  
ungüentos, cremas y lociones.

Las composiciones pueden incluir también antibióti-  
cos de acción conjunta, germicidas u otros materiales, forman-  
do combinaciones ventajosas con ellos.  
165

La actividad anti-inflamatoria local ha sido evalua-  
da en ratas por la prueba del granuloma inducido por la bola  
de algodón, aplicando directamente el compuesto a la bola.

170 Todos los nuevos compuestos de la presente invención muestran una notable actividad anti-inflamatoria sin efectos laterales indeseables en el timo ni en el aumento del peso corporal incluso a concentraciones muy elevadas (40 microgramos/bola).

175 Los compuestos más activos inhiben el granuloma inducido por la bola de algodón a dosis tan mínimas como la de 0,002 - 0,1 microgramos/bola mientras la Fluocinolona-16,17-acetonida tiene el mismo efecto a una dosis de 0,5 - 2 microgramos/bola. Otros compuestos de la presente invención son activos a dosis que varían de 0,1 a 2 microgramos/bola mientras que el 17-valerato de Betametasona es activo a una dosis de 5 - 20 microgramos/bola. Algunos otros compuestos de la presente invención muestran actividad a dosis superiores a 2 microgramos/bola. El acetato de Hidrocortisona muestra esta misma actividad a unos 100 - 200 microgramos/bola.

185 La actividad anti-inflamatoria sistémica ha sido evaluada en ratas por la prueba del granuloma inducido por la bola de algodón, administrando los compuestos oralmente durante 8 días. Los compuestos más activos muestran actividad a dosis que varían de 0,01 a 0,1 mg/kg de peso corporal. En 190 las mismas condiciones experimentales, la Betametasona ( alcohol o fosfato) muestra actividad a dosis de aproximadamente 0,05 - 0,1 mg/kg de peso corporal mientras que el acetato de Hidrocortisona y la Metilprednisolona son activos a

195 dosis que varían de 10 a 50 mg/kg de peso corporal. En esta prueba, la mayoría de los compuestos de la presente invención no muestran ninguna acción inhibidora en el peso de las glándulas suprarrenales y una actividad timolítica o reductora del peso corporal inferior a la que muestran los esteroides más activos entre los conocidos.

200 Los compuestos de la invención pueden obtenerse por diversos procesos entre los que se incluyen los siguientes:

1. Compuestos en los que  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido anteriormente,  $R_3$  es  $\alpha$ -OH (preferentemente OH), X es OH (preferentemente OH) e Y es Or, pueden obtenerse disolviendo

205 el compuesto 9,11-insaturado correspondiente en un disolvente de cloruro de metileno, alcohol butílico terciario, digxano, tetrahidrofurano, alcohol amílico terciario o similares, haciéndolos reaccionar a la temperatura ambiente con agente liberador de ácido hipobromoso, entre los que se

210 incluyen la N-bromoacetamida, la N-bromosuccinimida, la 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoina o similares, en presencia de un ácido como el ácido perclórico, el ácido sulfúrico diluido y similares. Normalmente la brezación se realiza a la temperatura ambiente entre 15 y 30°C. El periodo de reac-

215 ción puede variar de unos 5 minutos a una hora.

Una vez terminada la reacción deseada, el ácido hipobromoso sobrante se destruye con la adición de sulfitos o hidrosulfitos, empleándose normalmente el sulfito sódico,

El compuesto resultante puede aislarse de la mezcla de reac-  
220 ción añadiendo un exceso de agua y extrayendo el producto con  
disolventes orgánicos o recuperando el compuesto precipitado  
por filtración.

2. Compuestos en los que  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido  
anteriormente,  $R_3$  es  $\alpha$  OH (preferentemente OH), X es OH,  
225 e Y es F, pueden obtenerse haciendo reaccionar el 9,11-epóxido  
correspondiente (por ejemplo preparado por deshidrobromación  
con una solución de carbonato alcalino del compuesto  
9-brom-11-hidroxi preparado según se ha descrito anteriormen-  
te) con haluro de hidrógeno, concretamente HF o HCl. Este  
230 último puede generarse in situ, pero es preferible que se  
introduzca como solución acuosa. El esteroide se disuelve  
primero en un disolvente orgánico como el tetrahidrofurano, el  
cloruro de metilo y similares. La reacción de halogenación  
tiene lugar a la temperatura ambiente, pero se prefiere que  
235 se lleve a cabo a temperaturas inferiores, como por ejemplo a  
0 ó  $-80^{\circ}\text{C}$ , con agitación continua. Una vez terminada la reac-  
ción, la mezcla se vierte en agua y se neutraliza con base  
diluida, como por ejemplo hidróxido de sodio o potasio dilui-  
do, o un bicarbonato como el bicarbonato sódico, el bicarbo-  
240 nato potásico o similares. La mezcla de reacción se extrae  
entonces de la forma habitual, por ejemplo con cloruro de  
metileno, y el compuesto resultante se recupera en forma pu-  
rificada por recristalización o cromatografía.

245 3. Compuestos en los que  $R_1$ , X e Y son todos ellos tal como se definen para la fórmula A, y  $R_2$  y  $R_3$  son ambos OH pueden obtenerse oxidando el compuesto 16,17 insaturado correspondiente. Pueden utilizarse cualesquiera agentes oxidantes conocidos para oxidar un enlace doble en un esteroide para producir un compuesto de hidroxilo, como por ejemplo permanganato potásico.

250 La reacción se realiza preferentemente en una solución orgánica acuosa ácida, como por ejemplo ácido acético glacial o ácido fórmico en acetona acuosa a una temperatura de -20 a +50°C. La reacción puede terminarse añadiendo un agente reductor como por ejemplo sulfito sódico.

255 4. Cualquier compuesto de la invención en el que algunos o la totalidad de X,  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  representen OQ donde Q es H, pueden obtenerse hidrolizando el compuesto correspondiente cuando Q es élico. La hidrólisis puede llevarse a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido como el ácido clorhídrico, o en condiciones alcalinas, por ejemplo en presencia de un álcali como el hidróxido de sodio o el carbonato sódico, en un disolvente acuoso, orgánico u orgánico acuoso, por ejemplo un alcohol inferior, a una temperatura de 0 a 100°C, preferentemente bajo reflujo.

260

265 Por lo general los acetatos en la posición 11 son muy resistentes a la hidrólisis.

5. Cualquier compuesto de la invención en el que uno o más de X,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representa OQ, donde Q es un radical élico,

270 puede obtenerse esterificando el compuesto correspondiente en el que  $H$  representa hidrógeno. La esterificación puede realizarse por reacción con el haluro ácido apropiado o el anhídrido ácido en piridina u otro disolvente orgánico adecuado, preferentemente un disolvente básico. La reacción se lleva a cabo mejor en disolvente orgánico a temperaturas de 0 a 100°C, 275 preferentemente bajo reflujo. Este proceso se realiza mejor en las posiciones 16 ó 21, permaneciendo por lo general sin cambiar el grupo hidroxilo en las posiciones 17 y 18, durante la reacción. Las posiciones 17 y 18 necesitan anhídridos ácidos con ácidos minerales como estabilizadores.

280 Los 17-monodésteres se preparan por una hidrólisis de ácido mineral u orgánico de 17,21-alkil-ortoésteres cíclicos.

Los 17,21-alkil-ortoésteres cíclicos se preparan a partir del 17,21-dihidroxi correspondiente por reacción de 285 intercambio con trimetil-ortoésteres en presencia de un catalizador ácido. Los pasos de ortoesterificación se llevan a cabo a una temperatura variable de 60 a 130°C, y preferentemente alrededor de 100-110°C durante un período de 4-24 horas. Los ortoésteres así obtenidos se hidrolizan entonces con un 290 ácido mineral u orgánico para proporcionar los 17-monodésteres. Los 16,17-alkil-ortoésteres cíclicos se preparan también a partir de los dioles correspondientes con trimetilortoésteres en presencia de un catalizador ácido. El paso de ortoesterifi

295 cación se realiza a una temperatura que varía de 20 a 30°C durante un período de 1-2 horas.

6. Compuestos de la invención en los que  $\text{O}_2$  en las posiciones 16 y 17 o en las posiciones 17 y 21 representan un acetal cíclico o un cetal cíclico, pueden obtenerse tratando una suspensión o solución de los dioles correspondientes en el aldehído o cetona deseado (o un disolvente orgánico, si el aldehído o cetona es un sólido) con un catalizador ácido (por ejemplo, ácido perclórico, ácido p-toluensulfónico y ácido clorhídrico), neutralizando el ácido y recuperando el acetal o cetal cíclico derivado formado.

305 La reacción se realiza preferentemente a una temperatura que se encuentra dentro de la gama de 15 a 60°C aproximadamente. Por lo general se completa en un período de 1 a 18 horas.

310 Los acetales y cetales 17,21-cíclicos se preparan por una reacción de intercambio catalizado de ácido entre los dioles correspondientes y los acetales de alquilo inferior de aldehídos alifáticos, cicloalifáticos o arilalifáticos o cetonas.

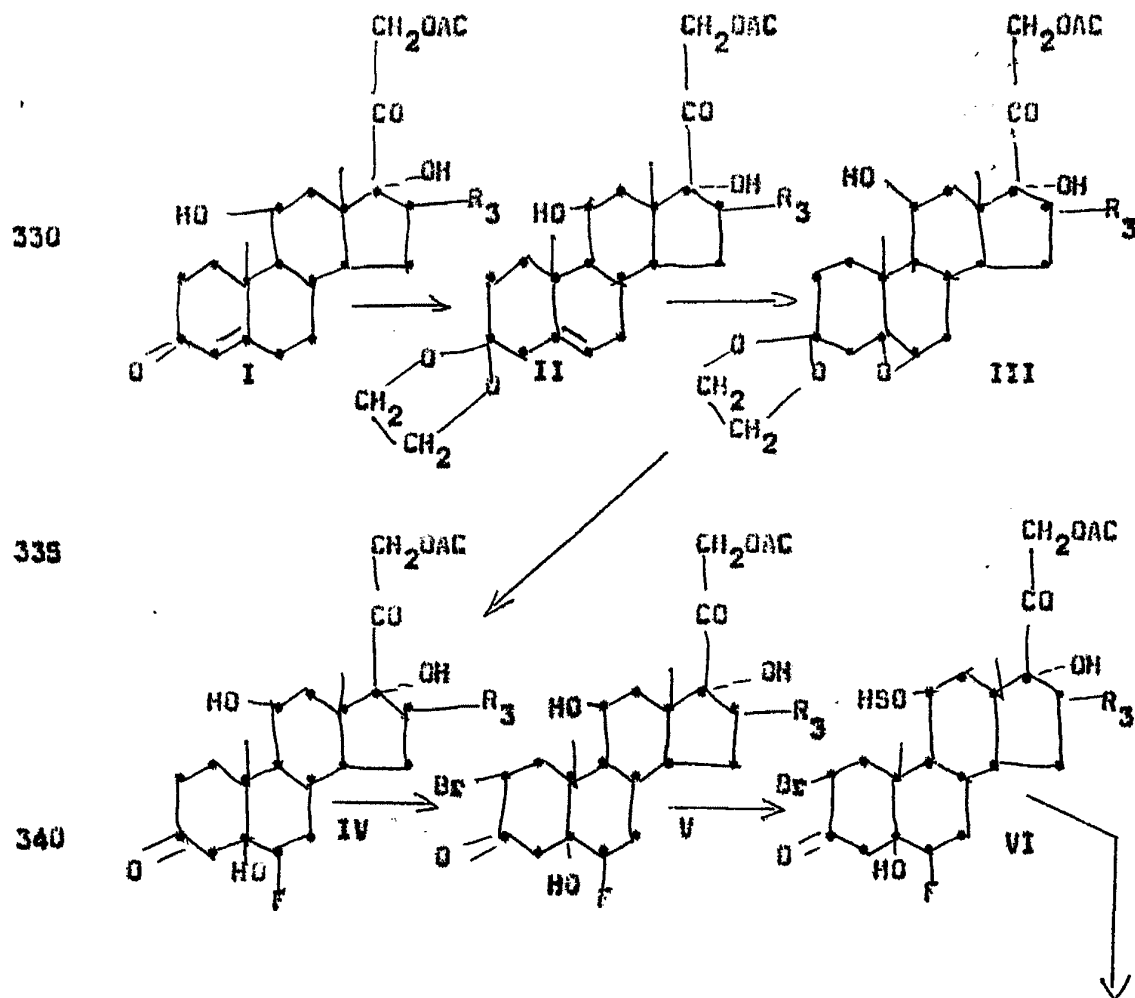
315 La reacción se lleva a cabo mejor en disolvente orgánico a temperaturas de 20 a 100°C, preferentemente bajo reflujo.

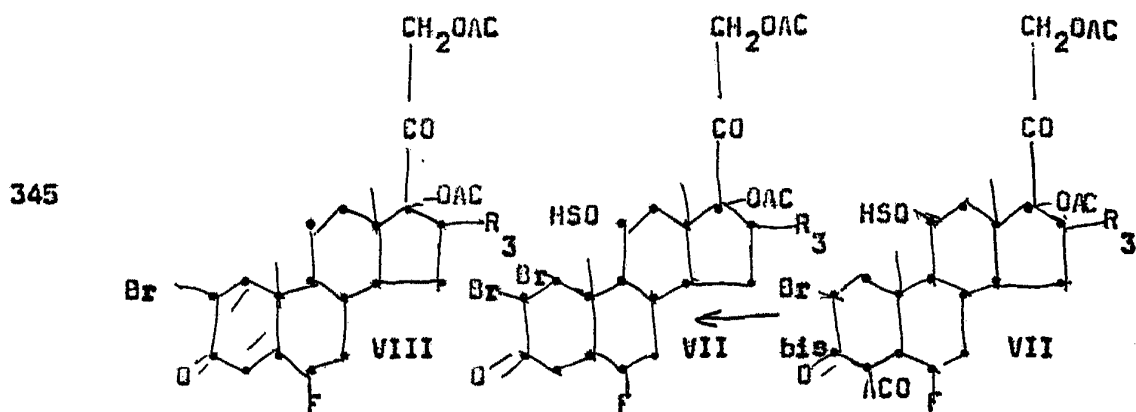
El compuesto 16,17 insaturado anteriormente descrito como material de partida para la producción del compuesto 16,17 dihidroxi puede obtenerse por deshidratación del com-

puesto 17-hidroxil correspondiente en el que  $R_3$  es H de forma  
que todos los procesos anteriormente descritos puede conside  
320 rarese que comienzan a partir del compuesto 9,11-insaturado en  
el que  $R_3$  es hidrógeno o metilo. En la Fig. 1 mostramos un  
esquema adecuado de reacción para obtener estos compuestos,  
que tienen la fórmula VIII, a partir del compuesto conocido I.

325

FIGURA I





350

A continuación se describe una forma apropiada de llevar a la práctica el esquema de reacción de la Fig. 1. En esta ocasión, el material de partida, 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona-21-acetato (I) o su análogo 16 $\alpha$ - o 16 $\beta$ -metilo conocido, se cataliza primero para producir el 3-cetal

355 (II). El etilenglicol, en presencia de ácido p-toluensulfónico o de clorhidruro de piridina, es el agente catalizante preferido. La formación del cetal va acompañada por la migración del enlace doble de la posición 4,5 a la posición 5,6.

La epoxidación del doble enlace 5 (6) del compuesto

360 II con un perácido (ácido perbenzoico o mono-perftálico u otros agentes epoxidantes conocidos) produce el 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -epóxido correspondiente (III). En esta reacción de epoxidación se produce una mezcla de ambos epóxidos $\alpha$  y  $\beta$ , y la mezcla puede separarse por cristalización. El $\alpha$ -epóxido III se emplea en el paso

365 siguiente, que es una reacción de apertura del epóxido en la que se hace reaccionar el 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-3,3-etilen-

dioxi-5 $\alpha$  6 $\alpha$ -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato (III) con ácido fluorhídrico para producir el 6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnano-3, 20-diona-21-acetato correspondiente (VI).

370 La bromación tamponada del compuesto IV se detiene en el 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnano-3, 20-diona-21-acetato (V).

375 La adición de cloruro de metansulfonilo al compuesto V produce el 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxipregnano-3, 20-diona-11-mesilato-21-acetato (VI).

380 El tratamiento del mesilato VI con anhídrido acético y ácido perclórico produce el 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnano-3, 20-diona-11-mesilato-5, 17, 21-triacetato (VII), que por bromación en ácido acético contiene acetato potásico sódico como base, se convierte, en el 2, 2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregnano-4-ono-3, 20-diona-11-mesilato-17, 21-diacetato (VII bis).

385 La combinación de algunos haluros metálicos, particularmente cloruro de litio y bromo en dimetilformamida caliente, es particularmente eficaz para deshidrobromar el compuesto VII bis en el trieno VIII correspondiente, el 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-pregnano-1, 4, 9 (II)-trieno-3, 20-diona-17, 21-diacetato. En lugar de la dimetilformamida pueden utilizarse otros disolventes de amida como por ejemplo la dimetilacetamida y la N-formilpiperidina. Una modificación supone el uso de un exceso de carbonato de litio en dimetilformamida.

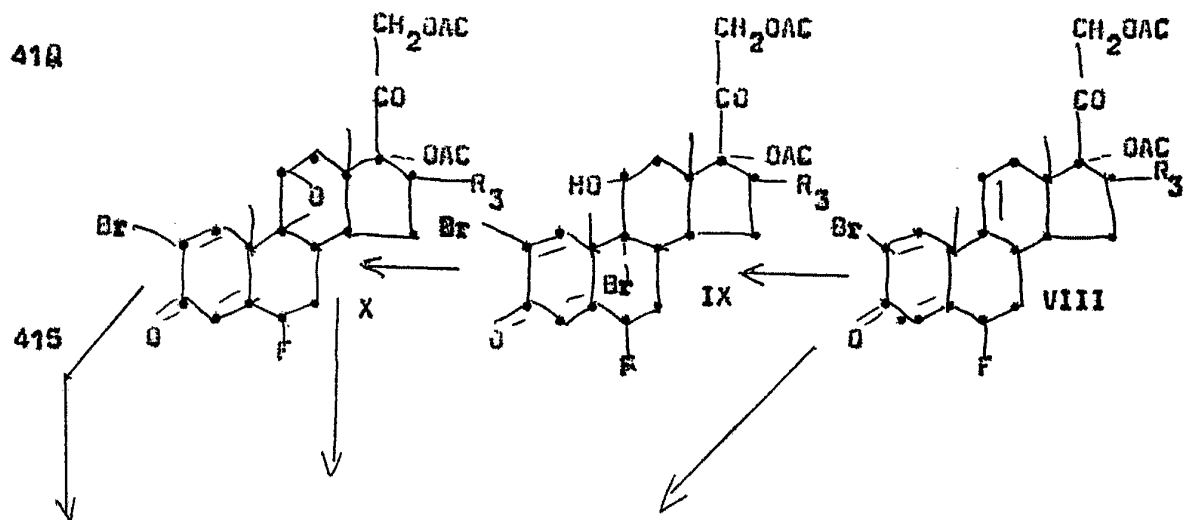
390

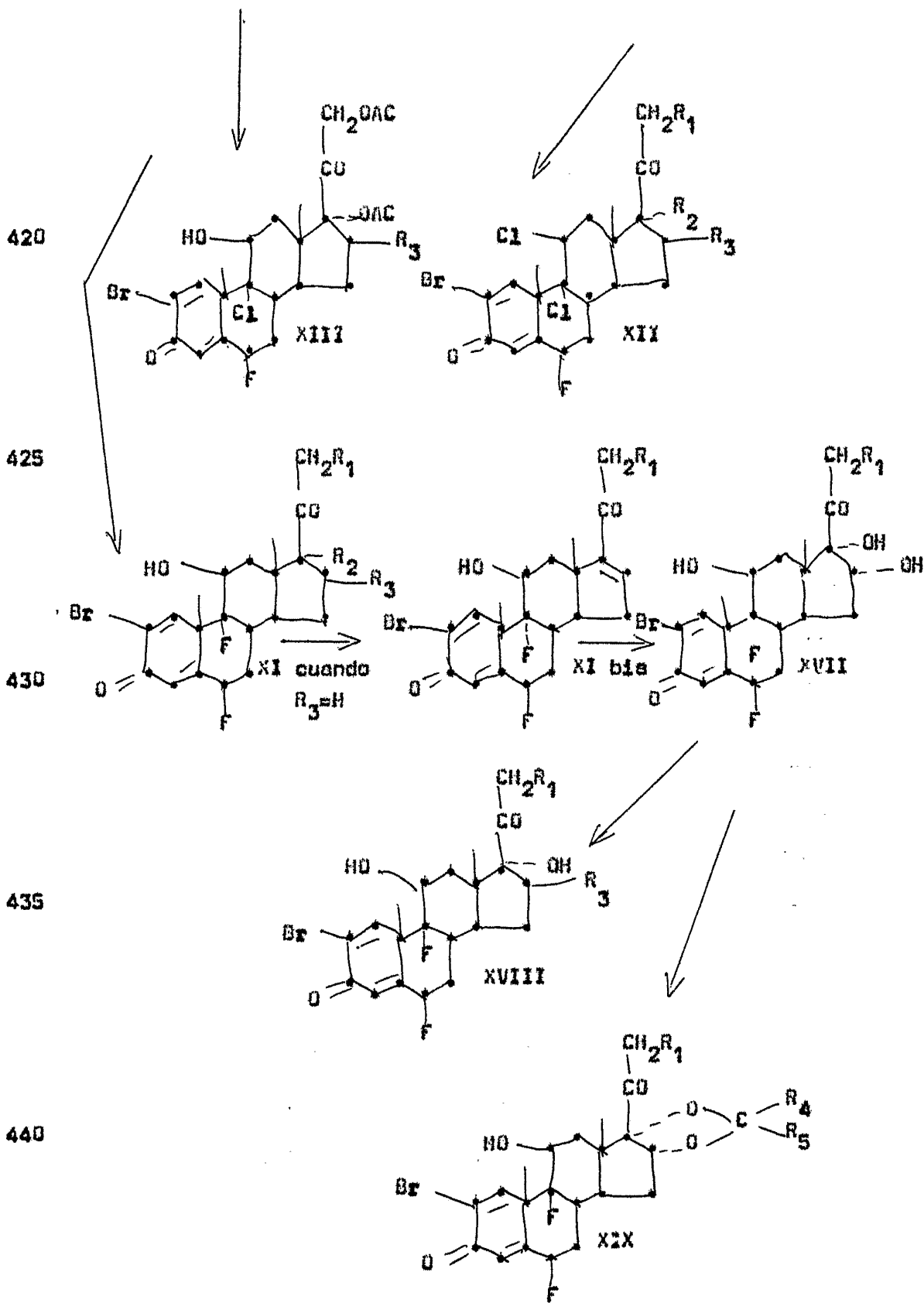
Un paso particularmente importante en este esquema es la formación del compuesto de la fórmula V. En consecuencia, otra característica de la invención reside en la bromación de compuestos de fórmula IV, así como los derivados 11 y/o 17 ésteres y/o 21 hidroxil, para producir los compuestos 2 $\alpha$  bromo correspondientes. La introducción del compuesto 2 $\alpha$  bromo en esta fase parece fijar la configuración del grupo 6 $\beta$ -fluoro por lo que es estable durante las reacciones subsiguientes en la molécula esteroide.

Los compuestos de la fórmula V, así como los análogos de los 11 y/o 17 ésteres y/o 21 hidroxil con compuestos nuevos, como también los compuestos de cada una de las fórmulas II a VIII, ambas inclusive.

En el esquema de reacción de la Fig. 2 se muestran las formas más convenientes de llevar a la práctica los procesos 1 al 7 anteriormente citados.

FIGURA II





La reacción del compuesto VIII con ácido hipebrg  
445 moso produce el correspondiente compuesto 9 $\alpha$ -bromo IX. Cuando  
este compuesto 9 $\alpha$ -bromo se hace reaccionar con carbonato  
potásico en acetona, se obtiene el compuesto X, 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -di-  
do. La reacción de este último compuesto con el ácido fluorhí-  
drico proporciona 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihí-  
450 droxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (XI, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub>  
=OCOCH<sub>3</sub>) que con hidrólisis se convierte en el alcohol libre  
correspondiente XIa, (XI, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OH). De igual forma la  
reacción del compuesto X con ácido fluorhídrico proporciona  
el análogo 11-hidroxi-9 $\alpha$ -cloro. Esta reacción con el ácido  
455 clorhídrico es particularmente conveniente cuando R<sub>3</sub> repre-  
senta metilo.

El átomo de fluor en la posición 6 $\beta$  del compuesto  
XI (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> =OCOCH<sub>3</sub>) se considera que se encuentra en la con-  
figuración estable basandose en la siguiente observación.

460 Los intentos por isomerizar 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -fluoro-  
11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-  
diacetato (XI, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCOCH<sub>3</sub>) con ácido clorhídrico seco en  
cloroformo a 0 $^{\circ}$ C durante 2 horas no alteran la curva de dis-  
persión rotatoria óptica del producto crudo.

465 La recristalización permite obtener un producto  
puro idéntico en todos los aspectos a la muestra de partida  
XI (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCOCH<sub>3</sub>).

La reacción del compuesto X con ácido clorhídrico

proporciona 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidro  
470 xi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (XIII).

El trieno VIII se hace reaccionar con N-clorosuccinimida para obtener el 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$   
21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato  
(XII, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COCH<sub>3</sub>) que previa hidrólisis se convierte  
475 en el alcohol libre correspondiente XIIa (XII, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OH).

De igual modo, se puede hacer reaccionar el trieno VIII con n-bromo-succinimida para producir el compuesto 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ , dibromo correspondiente y XII, especialmente cuando R<sub>3</sub> representa metilo.

480 Cuando el XI, en el que R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = COCH<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> = H, se hace reaccionar con acetato potásico en dimetilformamida caliente, se obtiene el 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-pregna-1,4-16-trieno-21-acetato (XI bis, R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub>). A continuación se oxida el compuesto XI bis (R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub>) con permanganato potásico para producir el 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato correspondiente (XVII, R<sub>1</sub>=COCH<sub>3</sub>) que previa hidrólisis se convierte en el alcohol libre correspondiente XVII a (XVII, R<sub>1</sub> = OH).

490 La esterificación de la función hidroxilo en la posición 21 se efectúa convenientemente con un anhídrido de ácido graso inferior, como por ejemplo el anhídrido acético, o preferentemente con un cloruro de ácido alifático inferior como

495 el cloruro de ácido acético en presencia de piridina, que sirve al mismo tiempo de disolvente. Los 17 $\alpha$ -ésteres se preparan por tratamiento de los 17 $\alpha$ ,21 dioles correspondientes con un alquil inferior-ortoéster en presencia de un catalizador ácido seguido por hidrólisis ácida del 17 $\alpha$ ,21-ortoéster resultante (una mezcla de dos ortoésteres epiméricos).

500 La esterificación de la función hidroxilo en la posición 21 puede también obtenerse por trans-esterificación de los 17 $\alpha$ -ésteres correspondientes.

505 El tratamiento de los 17 $\alpha$ ,21-dioles correspondientes con 2,2-dimetoxi-propano en presencia de ácido p-toluensulfónico produce las 17,21-acetonidas.

El tratamiento de los compuestos XVII con acetona y ácido perclórico produce las 16,17-acetonidas XVIII.

510 La esterificación de la función hidroxilo en la posición 16 de los compuestos XVII se efectúa con un anhídrido de ácido graso inferior en presencia de piridina que sirve simultáneamente como disolvente.

515 A continuación enumeramos los compuestos, particularmente preferidos de la invención y para mayor comodidad, tanto aquí como en los ejemplos damos después de los compuestos un número que corresponde al número de la fórmula en las figuras:

2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20 diona-17,21-diacetato (XXIII)

520 16 $\alpha$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (12,c)

16 $\beta$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (12 d)

A continuación damos algunos ejemplos de la invención.

525 Ejemplo 1

Una mezcla de 8 gr. de 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-preg-4-eno-3,20-diona-21-acetato (I), 200 ml, de benceno, 60 ml. de etilenglicol y 4,8 g de clorhidruro de piridina se sometió a reflujo bajo agitación durante 8 horas en un separador de agua. Una vez terminada la reacción se añadieron 200 ml. de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%. La mezcla se concentró posteriormente hasta que aparecieron cristales, pasándose a continuación a agua fría. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó en neutro con agua y se secó.

535 La cristalización del residuo con cloroformo y etiléter proporcionó 6 g. de 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-3,3-etileno-dioxi-preg-5-eno-20-ona-21-acetato (II).

IR (KBr) 3564, 3540, 3450 (ancho), 1755, 1730, 1220  $\text{cm}^{-1}$

540 Analisis: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_7$  (porcentaje) C 66,98; H 8,09  
Hallado (porcentaje) C 67,07; H 8,15

Una mezcla de 4,1 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-preg-4-eno-3,20-diona-21-acetato (1 e) ( $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ), 110 ml de benceno

41 ml de etilenglicol y 2,45 g de clorhidruo de piridina  
545 se sometió a reflujo bajo agitación durante 8 horas en un se-  
parador de agua. Una vez terminada la reacción, se añadió-  
ron 100 ml de solución acuosa al 5% de bicarbonato ácido.  
La mezcla se concentró ulteriormente hasta que aparecieron  
cristales y acto seguido se pasó a agua fría. El precipita-  
550 to resultante se retiró por filtración, se lavó hasta volver  
se neutro con agua y se secó.

La cristalización del residuo proporcionó 3,7 g de  
16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -21-trihidroxi-3,5-etileno-dioxi-preg-5-  
eno-20-ona 21-acetato (2 a) ( $R_3 = \alpha CH_3$ ) caracterizado por  
555 Temperatura de fusión 214-216°C.

$\lambda$  max (metanol) 292 m $\mu$  ( $\xi$  110).

$[\alpha]_D^{20} + 19$  (C 1,0 en cloroformo).

IR(KBr) 3480 (ancha), 1755, 1730, 1230  $cm^{-1}$

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{38}O_7$  (porcentaje) C 67,51; H 8,28;

560 Hallado (porcentaje) C 67,68; H 8,35.

Utilizando el procedimiento general se convirtió  
al 16 $\beta$ -metil-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregn-4-eno- 3,20-diona-  
21-acetato (1 b) ( $R_3 = \beta CH_3$ ) en el 16 $\beta$ -metil-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tri-  
hidroxi-3,5-etileno-dioxi-pregn-5-eno-20-ona-21-acetato  
565 (II b) ( $R_3 = \beta CH_3$ ), caracterizado por  
Temperatura de fusión 214-216°C

$\lambda$  max (metanol) 292 m $\mu$  ( $\xi$  130)

$[\alpha]_D^{20} + 360$  (C 1,0 en cloroformo)

IR(KBr) 3325 (ancho), 1755, 1730, 1230  $\text{cm}^{-1}$

570 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$  (porcentaje) C 67,51; H 8,28  
Hallado (porcentaje) C 67,57; H 8,15.

Ejemplo 2

Una solución de ácido permonoftálico (8 g) en éter  
(60 ml) se añadió durante 1,5 h a una solución de 6 g. de  
575 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-3,3-etileno-dioxi-pregn-5-eno-20-ona-  
21-acetato (II) en cloroformo (200 ml) a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Después de  
mantenerla a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 5 h, se lavó la fase orgánica  
liberándola del ácido con solución acuosa de bicarbonato  
sódico al 5 %. La solución se lavó a continuación con agua,  
580 se secó y evaporó hasta un residuo que por cristalización  
con metanol proporcionó 4,5 g de 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-3,3-  
etileno-dioxi-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato (III).  
IR (KBr) 3585, 3540, 3405 (ancho), 1760, 1732, 1230  $\text{cm}^{-1}$

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_8$  (porcentaje) C 64,63; H 7,81  
585 Hallado (porcentaje) C 64,78; H 7,82.

Una solución de ácido monoperftálico (21 g) en éter  
(120 ml) se añadió durante 1,5 h a una solución de 15 g de  
16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-pregn-5-  
eno-20-ona-21-acetato (II a) ( $\text{R}_3 = \alpha\text{CH}_3$ ) en cloroformo (500 ml)  
590 a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Después de mantener a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas se lavó  
la fase orgánica hasta liberarla del ácido con solución acuosa  
al 5 % de bicarbonato sódico. Acto seguido se lavó la  
solución con agua, se secó y evaporó hasta un residuo que

595 por cristalización con metanol proporcionó 12 g de 16 $\alpha$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-5 $\alpha$ -6 $\alpha$ -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato (III a) (R<sub>3</sub>= $\alpha$ -CH<sub>3</sub>) caracterizado por IR(KBr) 3600, 3520, 1755, 1725, 1235 cm<sup>-1</sup>.

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub> (porcentaje) C 65,25; H 8,00;  
Hallado (porcentaje) C 65,20; H 7,92.

600 Siguiendo el procedimiento general anterior se convirtió el 16 $\beta$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-pregnano-20-ona-21-acetato (II b) (R<sub>3</sub>= $\beta$ -CH<sub>3</sub>) en el 16 $\beta$ -metil-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-5 $\alpha$ -6 $\alpha$ -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato (III b) (R<sub>3</sub>= $\beta$ -CH<sub>3</sub>) caracterizado por

605

IR(KBr) 3550,3450 (ancha), 1740, 1720, 1235 cm<sup>-1</sup>

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub> (porcentaje) C 65,25; H 8,00;  
Hallado (porcentaje) C 65,37; H 8,06.

### Ejemplo 3

610 4,5 g de 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato (III) se añadió durante un periodo aproximadamente 1,5 h y bajo agitación a 45 ml. de una solución acuosa y enfriada (-65°C) de ácido fluorhídrico al 70%. Una vez terminada la adición, se agitó

615 la solución durante 0,5 h a -60°C y a continuación se pasó a agua (650 ml). El sólido se disolvió en acetato de etilo (400 ml), la solución se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico hasta que apareció libre de ácido y acto

seguido se lavó hasta hacerla neutra con agua secándose finalmente con sulfato sódico. La retirada del disolvente produjo un producto crudo con una temperatura de fusión de 190-201°C.

Una cristalización con acetona-petróleo ligero produjo 3 g de 6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (IV) temperatura de fusión 205-207°C.

$[\alpha]_D^{20} +360$  (C 1.0 en dioxano)

$\lambda_{max}$  (metanol) 290 m $\mu$  ( $\epsilon$  10)

IR(KBr) 3640, 3440 (ancha), 1745, 1730, 1705, 1230  $cm^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{53}FO_7$  (porcentaje) C 62,71;

630 H 7,55; F 4,31.

Hallado (porcentaje) C 62,83; H 7,52; F 4,45

Cuando se purificó el producto crudo por cromatografía en columna sobre FLORISIL (marca registrada) (proporción 1;50) con cloroformo-metanol (99;1) como eluyente, el 6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (IV) se caracterizó por una temperatura de fusión de 223-224°C.

$\lambda_{max}$  (metanol) 290 m $\mu$  ( $\epsilon$  97)

$[\alpha]_D^{20} + 510$  (C 1.0 en cloroformo).

640 4,5 g de 16 -CH<sub>3</sub>-11 ,17 , 21-trihidroxi-3,3-etileno dioxo-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato (III a) (R<sub>3</sub>= $\alpha$  CH<sub>3</sub>) se añadieron durante un periodo de aproximadamente 1,5 h bajo agitación a 45 ml de una solución acuosa y enfriada

645 (-65°C) al 70% de ácido fluorhídrico. Una vez terminada la  
adición se agitó la solución durante 0,5 h a -65°C y acto  
seguido se pasó a agua (650 ml). El sólido se disolvió en  
acetato de etilo (400 ml), la solución se lavó con solución  
acuosa de bicarbonato sódico hasta que quedó libre de ácido  
y a continuación se lavó hasta ponerla neutra con agua secan-  
dose por último en sulfato sódico. La eliminación de disol-  
vente dió lugar a un producto crudo que por medio de cristali-  
zación con acetona-hexano produjo 3,2 g de 16 $\alpha$ -metil-6 $\beta$ -  
fluoro-5 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnano-3, 20-diona-21-  
acetato (IV a) (R<sub>3</sub>= $\alpha$ -CH<sub>3</sub>) caracterizado por

655 Temperatura de fusión 218-220°C

$\lambda_{max}$  (metanol) 290 m $\mu$ ( $\epsilon$ 90)

$[\alpha]_D^{20} + 21^{\circ}$  (C 1.0 en cloroformo)

IR (KBr) 3640, 3450 (ancha), 1740, 1730, 1710, 1230 cm<sup>-1</sup>

Análisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>F<sub>07</sub> (porcentaje) C 63,42;

660 H 7,76; F 4,18

Hallado (porcentaje) C 63,50; H 7,65; F 4,15.

665 Siguiendo el mismo procedimiento general anterior  
el 16 $\beta$ -metil-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-3,3-etilendioxi-5 $\alpha$ , 6 $\alpha$   
óxidopregnano-20-ona-21-acetato (III b) (R<sub>3</sub>= $\beta$ -CH<sub>3</sub>) se convier-  
tió en el 16 $\beta$ -metil-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-  
pregnano-3, 20-diona-21-acetato (IV b) (R<sub>3</sub>= $\beta$ -CH<sub>3</sub>)

Temperatura de fusión 220-222°C

$[\alpha]_D^{20} + 54^{\circ}$  (C 1.0 en cloroformo)

$\lambda$  max (metanol) 292 m $\mu$  ( $\xi$ 98)  
670 IR(KBr) 3640, 3460 (ancha), 1750, 1730, 1705, 1235 cm<sup>-1</sup>  
Análisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>FO<sub>7</sub> (porcentajes) C 63,42;  
H 7,76; F 4,18  
Hallado (porcentaje) C 63,31; H 7,62; F 4,02.

Ejemplo 4

675 Una mezcla de 2 g de acetato sódico y 10 g de 6 $\beta$ -  
fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-21-  
acetato (IV) disuelta en 100 ml. de dioxano se agitó a  
25-30°C mientras se añadía gota a gota una solución de 4 g  
de bromo en 50 ml de dioxano durante un periodo de 2-3 min.  
680 Una vez terminada la adición del bromo, se pasó la mezcla  
de reacción a 1500 ml de una solución acuosa fría de cloro  
ro sódico al 5 %.

Después de agitar durante 1 h., se recogió por  
filtración 8,5 g de producto cristalino blanco, se lavó  
685 con agua y se sacó.

La cristalización con acetona-metanol-cloroformo  
(1:10:20) proporcionó alrededor de 6 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-  
5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (V)  
690 caracterizado por una temperatura de fusión de  
139-140°C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20} + 490$  (C 1.0 en dioxano)

$\lambda$  max (metanol) 288 m $\mu$  ( $\xi$ 124)

IR(KBr) 3530, 3430, 3250 (ancha), 1760, 1720, 1220 cm<sup>-1</sup>

695 Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{32}BrFO_7$  (porcentaje) C 53,18;  
H 6,20; Br 15,38; F 3,65.

Hallado (porcentaje) C 52,93; H 6,36; Br 15,59;  
F 3,44

700 Una mezcla de 2 g de acetato sódico y 10 g de 16 $\alpha$ -  
metil-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-  
dione-21-acetato (IV a) ( $R_3 = \alpha CH_3$ ) disuelta en 100 ml de  
705 dioxano se agitó a 25-30°C mientras que se añadían gota a  
gota y durante un periodo de unos 2-3 minutos una solución  
de 4 g de bromo en 50 ml de dioxano. Una vez terminada la  
adición del bromo, la mezcla de reacción se pasó a 1500 ml  
de una solución acuosa al 5 % y fría de cloruro sódico. Des-  
pués de agitar durante 1 h se recogió un producto cristali-  
no por filtración, se lavó con agua y se secó, produciendo  
710 el 16 $\alpha$ -metil-2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidro-  
xi-pregnano-3,20-dione-21-acetato (V a) ( $R_3 = \alpha CH_3$ ). La cris-  
talización con acetona-hexano proporcionó alrededor de 7 g  
de sólido blanco caracterizado por temperatura de fusión  
137-138°C (con descomposición)

$[\alpha]_D^{20} + 27^\circ$  (C 1.0 en dioxano)  
 $\lambda_{max}$  (metanol) 288 m $\mu$  ( $\epsilon$  112)

715 IR(KBr) 3640, 3560, 3470 (ancha), 1730 (ancha), 1230 (ancha)  
cm $^{-1}$

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{34}BrFO_7$  (porcentaje) C 54,04;  
H 6,42; Br 14,98; F 3,56

Hallado (porcentaje) C 54,25; H 6,48; Br 14,75;  
F 3,48.

720

Ejemplo 5

Una solución de 10 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,  
17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (V) en  
50 ml de piridina se agitó a -5 $^{\circ}$ C mientras se añadía gota a  
725 gota 8 g de metansulfónilcloruro durante un periodo de unos  
15 min. Una vez terminada la adición se agitó la mezcla du-  
rante 1,5 h manteniendo la temperatura unos 0 $^{\circ}$ C, y a conti-  
nuación se pasó a 400 ml. de agua fría y 200 ml de diclorog  
etano. La mezcla se acidificó a un pH de 3,5 con una solución  
730 de ácido sulfúrico 4N y se agitó durante 1 h. El producto  
se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó obtg  
niéndose 9 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ , 21-tetrahi  
droxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-21-acetato (VI). La  
cristalización con benceno proporcionó un sólido blanco ca-  
735 racterizado por una temperatura de 122-123 $^{\circ}$ C (con descompo-  
sición).

$[\alpha]_D + 47^{\circ}$  (C 1,0 en dioxano)

$\lambda_{max}$  (etanol) 268 m $\mu$  ( $\xi$  119)

IR(KBr) 3560, 3520 (ancho), 1330, 1230, 1170 cm $^{-1}$ .

740 Análisis: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>BrFO<sub>5</sub>S (porcentaje) C 48,24;  
H 5,73; Br 13,37; F 3,17; S 5,36.

Hallado (porcentaje) C 48,44; H 5,60; Br 13,52;  
F 3,06; S 5,45.

Una solución de 10 g de 16 $\alpha$ -CH<sub>3</sub>-2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (V a) (R<sub>3</sub>= $\alpha$ CH<sub>3</sub>) en 50 ml de piridina se agitó a -50°C mientras se añadían gota a gota 8 g de cloruro de metansulfonilo durante un periodo de unos 15 minutos. Una vez terminada la adición se agitó la mezcla durante 1,5 h manteniendo la temperatura a aproximadamente 0°C, y se pasó acto seguido a 400 ml de agua fría y 200 ml de dicloroetano. La mezcla se acidificó hasta un pH de 3,5 con solución de ácido sulfúrico 4N y se agitó durante 1 h. Se separó la capa de dicloroetano. La porción acuosa se extrajo una vez con 200 ml de dicloroetano y los extractos orgánicos combinados se elevaron hasta hacerlos neutros con agua, se secaron y se concentraron en vacío a 60°C hasta que se secaron. El residuo aceitoso amarillento producido por la cristalización con benceno-hexano proporcionó 16 $\alpha$ -metil-2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-11-acilato-21-acetato (VI a) (R<sub>3</sub>= $\alpha$ CH<sub>3</sub>).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 30° (C 1,0 en dioxeno)  
 $\lambda$  max (metanol) 268 m $\mu$  ( $\xi$  110)  
IR(KBr) 3520 (ancha), 1730 (ancha), 1330, 1230 1170 cm<sup>-1</sup>

Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S (porcentaje) C 49,10; H 5,93; Br 13,07; F 3,11

Hallado (porcentaje) C 48,85; H 5,81; Br 13,23; F 3,20.

- Utilizando el procedimiento general se convirtió
- 770 el 16  $\beta$ -metil-2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahi  
droxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (V b) ( $R_3 = \beta CH_3$ ) en el  
16  $\beta$ -metil-2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-  
pregnano-3,20-diona-11-mesilato-21-acetato (VI b) ( $R_3 = \beta CH_3$ ).  
Temperatura de fusión 140-150°C (con descomposición)
- 775  $[\alpha]_D^{20} + 60^\circ$  (C 1.0 en dioxano)  
 $\lambda_{max}$  (metanol) 292 m $\mu$  ( $\epsilon$  99)  
IR(KBr) 3660, 3520 (ancha) 3370 (ancha), 1740, 1725, 1330,  
1230, 1170  $cm^{-1}$ .  
Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{36}BrFO_8$  (porcentaje) C 49,10;  
780 H 5,93; Br 13,07; F 3,11  
Hallado (porcentaje) C 49,23; H 5,89; Br 13,25;  
F 2,98.

Ejemplo 6

- 10 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahi  
785 droxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-21-acetato (VI) se  
añadieron a una solución de 75 ml. de anhídrido acético y  
0,5 ml. de ácido perclórico al 70% en 450 ml. de acetato de  
etilo.
- La mezcla se mantuvo a 30°C durante 0,5 h y se la  
790 vó posteriormente con solución acuosa de bicarbonato sódico  
al 5%. La solución de acetato de etilo después de anhidri-  
ficación sobre sulfato sódico se evaporó bajo vacío hasta  
secarse.

- 795 La cristalización del residuo con metanol proporcionó alrededor de 9 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-5,17-21-triacetato (VII) caracterizado por una temperatura de fusión de 231-132 $^{\circ}$ C (con descomposición).
- [ $\alpha$ ] $_D$  - 11,7 $^{\circ}$  (C 1.0 en cloroformo)
- 800  $\lambda$  max (metanol) 285 m $\mu$  ( $\xi$ 104)
- IR(KBr) 1740 (ancha), 1370, 1230 (ancha), 1170 cm $^{-1}$
- NMR (CDCl $_3$  - TMS) Hz a 60 MHz 355, 307 (doblete de tripletes, 1, C-6 H)
- 304-290 ( , 2, C-2H y C-11 H) 300, 284, 278, 262 (doblete de dobles, 2, -CH $_2$ OAc) 224, 210 (d, 1, C-4 H $\alpha$ ) 184 (s, 3, OSO $_2$ CH $_3$ ) 124 (s, 6, 2OAc) 120 (s, 3, OAc) 94,90 (d, 3 19 CH $_3$  desdoblado por 6 $\beta$ F)
- 805 48 (s, 3, 18 CH $_3$ )
- Análisis: Calculado para C $_{28}$ H $_{38}$ BrFO $_{11}$ S (porcentaje) C 49,34; H 5,62; Br 11,72; F 2,79; S 4,70.
- 810 Hallado (porcentaje) C 49,13; H 5,43; Br 12,03; F 2,65; S 4,57.
- 10 g de 16 $\alpha$ -metil-2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-21-acetato (VI a) (R $_3$  $\alpha$ CH $_3$ ) se añadieron una solución de 75 ml de anhídrido acético y 0,5 ml de ácido perclórico al 70% en 450 ml de acetato de etilo. La mezcla se mantuvo a 30 $^{\circ}$ C durante 0,5 h y se lavó posteriormente con solución acuosa al 5 % de bicar-

bonato sódico. La solución de acetato de etilo, después de  
820 anhidricación con sulfato sódico se evaporó hasta secarse  
en vacío. La cristalización del residuo con metanol propor-  
cionó alrededor de 9 g de  $16^{\alpha}$ -metil- $2^{\alpha}$ -bromo- $6^{\beta}$ -fluoro- $5^{\alpha}$ -  
 $11^{\alpha}$ ,  $17^{\alpha}$ ,  $21$ -tetrahidroxi-pregnano- $3,20$ -diona- $11$ -mesilato- $5,17$ -  
 $21$ -triacetato (VII a) ( $R_3 = \alpha CH_3$ ) caracterizado por una tempe-  
825 ratura de fusión de  $136 - 138^{\circ}C$  (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20} -3^{\circ}$  (C 1,0 en cloroformo)

IR(KBr) 1745 (ancha), 1365, 1220 (ancha),  $1170\text{ cm}^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{29}H_{40}BrFO_{11}S$  (porcentaje) C 50,07;  
H 5,80; Br 11,49; F 2,73.

830 Hallado (porcentaje) C 50,25; H 5,92; Br 11,35;  
F 2,66.

Seguendo el procedimiento general se convirtió el  
 $16^{\beta}$ -metil- $2^{\alpha}$ -bromo- $6^{\beta}$ -fluoro- $5^{\alpha}$ ,  $11^{\alpha}$ ,  $17^{\alpha}$ ,  $21$ -tetrahidroxi-  
pregnano- $3,20$ -diona- $11$ -mesilato- $21$ -acetato (VI b) ( $R_3 = \beta CH_3$ )  
835 en el  $16^{\beta}$ -metil- $2^{\alpha}$ -bromo- $6^{\beta}$ -fluoro- $5^{\alpha}$ ,  $11^{\alpha}$ ,  $17^{\alpha}$ ,  $21$ -tetrahi-  
droxi-pregnano- $3,20$ -diona- $11$ -mesilato- $5,17,21$ -triacetato  
(VII b) ( $R_3 = \beta CH_3$ ) caracterizado por  
Temperatura de fusión  $131-132^{\circ}C$  (con descomposición)

$[\alpha]_D^{20} +27^{\circ}$  (C 1,0 en cloroformo)

840 IR(KBr) 1750 (ancha), 1730, 1220 (ancha),  $1170\text{ cm}^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{29}H_{40}BrFO_{11}S$  (porcentaje) C 50,07;  
H 5,80; Br 11,49; F 2,75.

Hallado (porcentaje) C 50,15; H 5,72; Br 11,55;

F 2,82.

845

Ejemplo 7

850

6,8 g de 2 $\alpha$ -bromo-5 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-5,17,21-triacetato (VII) se disolvieron en 330 ml de ácido acético anhidro a 90°C en un baño de vapor. Se añadió una solución de acetato sódico (15,3 g secado a 100°C) en ácido acético (60 ml) a 90°C, seguido de inmediato por 1,75 g de bromo en ácido acético (25 ml) añadido en un lote. Se continuó el calentamiento a 90°C hasta que desapareció el color del bromo (alrededor de 3 minutos en total). A continuación se enfrió la solución lo más rápidamente posible a la temperatura ambiente y se vertió en agua fría. El sólido se recogió por filtración, se lavó a fondo con agua y se secó hasta peso constante, proporcionando alrededor de 6,5 g de VII bis (2,2-dibromo-5 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregnano-4-eno-3,20-diona-11-mesilato-17,21-diacetato.

855

860

La cristalización con metanol proporcionó un sólido blanco caracterizado por una temperatura de fusión de 140-142°C (con descomposición).

$\lambda_{max}$  (metanol) 242-3  $m\mu$  ( $\epsilon$  10000)

865

IR(KBr) 1748, 17,30, 1697, 1625, 1340, 1230, 1170  $cm^{-1}$

$[\alpha]_D^{25}$  -18 (C 1,0 en cloroformo)

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) Hz a 60 MHz 362,358 (d, 1, C-4H) 328,278

(doblete de tripletes, 1, C-6 H) 320-290 (m, 1, C-11 H) 302, 286, 280, 264 (doblete de dobletes, 2,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ) 228, 212, 204, 188  
870 (doblete de dobletes) 2, C-1 H $\alpha$  y H $\beta$ ) 190 (s, 3,  $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) 130 (s, 3, OAc) 128 (s, 3, OAc) 108, 104 (d, 3, 19  $\text{CH}_3$  fraccionado por 6 $\beta$  F).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Br}_2\text{F}_2\text{O}_9$  (porcentaje) C 44,58; H 4,75; Br 22,82; F 2,71; S 4,58.

875 Hallado (porcentaje) C 44,63; H 4,81; Br 22,69; F 2,84; S 4,38.

6,9 g de 16 $\alpha$ -metil-2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -21-tetrahidroxipregnano-3,20-diona-11-aceilato-5,17,21-triacetato (VII a) ( $\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$ ) se disolvieron en 320 ml de ácido acético anhidro a 90°C en un baño de vapor. Se añadió una solución de acetato sódico (15 g secado a 100°C) en ácido acético (60 ml) a 90°C, seguido de inmediato por 1,80 g de bromo en ácido acético (25 ml), añadido de una sola vez.

885 Se continuó el calentamiento a 90°C hasta que desapareció el color del bromo (alrededor de 5 min. en total).

A continuación se enfrió la solución lo más rápidamente posible a la temperatura ambiente y se pasó a agua fría. El sólido se recogió por filtración, se lavó a fondo con agua y se secó hasta un peso constante, proporcionando alrededor de 7 g de 16 $\alpha$ -metil-2,2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxipreg-4-eno-3,20-diona-11-mesilato-17,21-diacetato (VII bis a) ( $\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$ ).

Temperatura de fusión 135-137°C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20} -200$  (C 1.0 en cloroformo).

895

$\lambda_{max}$  (metanol) 242-3  $m\mu$  ( $\epsilon$  10700)

IR(KBr) 1745, 1730, 1698, 1620, 1330, 1220, 1170  $cm^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{35}Br_2FO_5$  (porcentaje) C 45,39;  
H 4,94; Br 22,37; F 2,66.

Hallado (porcentaje) C 45,62; H 5,05; Br 22,23;

900

F 2,55.

Siguiendo el mismo procedimiento general se convir-  
tió el 16 $\beta$ -metil-2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidro-  
xi-pregnano-3,20-dione-11-mesilato-5,17,21-triacetato (VII b)  
( $R_3 = \beta CH_3$ ) en el 16 $\beta$ -metil-2,2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ ,  
21-trihidroxi-preg-4-eno-3,20-dione-11-mesilato-17,21-diacetato (VII bis b) ( $R_3 = \beta CH_3$ ).

905

Temperatura de fusión 141-142°C (con descomposición)

$[\alpha]_D^{20} + 12$  (C 1.0 en cloroformo)

$\lambda_{max}$  (metanol) 243  $m\mu$  ( $\epsilon$  10600)

910

IR(KBr) 1745, 1730, 1696, 1625, 1330, 1220, 1170  $cm^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{27}H_{35}Br_2FO_5$  (porcentaje) C 45,39;  
H 4,94; Br 22,37; F 2,66.

Hallado (porcentaje) C 45,51; H 4,88; Br 22,48;

F 2,52.

915

Ejemplo 8.

7 g. de 2,2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidro-  
xi-preg-4-eno-3,20-dione-11-mesilato-17,21-diacetato (VII bis)

se añadieron en una porción una mezcla de 70 ml. de dimetilformamida, 14 g de carbonato de litio y 7 g de bromuro de litio bajo agitación a 100°C. La mezcla de reacción se sometió entonces a flujo a 130°C bajo nitrógeno durante 0,5 h., se enfrió y se echó en agua fría. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó.

La cristalización del residuo con acetona proporcionó 4,8 g de 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato (VIII) caracterizado por una temperatura de fusión de 270-271°C (con descomposición)

$[\alpha]_D^{20}$  -88,5° (C 1.0 en cloroformo)

$\lambda$  max (metanol) 246-7 m $\mu$  ( $\epsilon$  12750)

IR(KBr) 1740 (ancha), 1675, 1645, 1600, 1230 cm $^{-1}$

NMR (CDCl $_3$  - TMS) Hz a 60 MHz 452 (s, 1, C-1 H) 376,372 (d, 1, C-4 H)

342-332 (m, 1, C-11 H) 334,286 (doblete de tripletes, 1, C-6 H)

302,284, 280,262 (doblete de dobletes, 2, CH $_2$ OAc) 130 (s, 3, OAc)

123 (s, 3, OAc) 94,92 (d, 3, 18 CH $_3$  fraccionado por 6 F) 45 (s, 3, 18 CH $_3$ ).

Análisis: Calculado para C $_{25}$ H $_{28}$ BrFO $_6$  (porcentaje) C 57,37;

H 5,39; Br 15,37; F 3,63.

Hallado (porcentaje) C 57,53; H 5,61; Br 15,03;

F 3,71.

6 g de 16 $\alpha$ -metil-2,2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona-11-mesilato-17,21-diacetato

tato (VII bis a) ( $R_3 = \alpha \text{CH}_3$ ) se añadieron de una vez a una mezcla de 60 ml de dimetilformamida, 12 g de carbonato lítico y 6 g de bromuro lítico bajo agitación y a 100°C. La mezcla de reacción se sometió entonces a reflujo a 130°C bajo nitrógeno durante 0,5 h, se enfrió y se pasó a agua fría. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó.

La cristalización del residuo con acetona-hexano proporcionó 3,5 g de 16 $\alpha$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-pregna-1,4,9 (11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato (VIII a) ( $R_3 = 16 \alpha \text{CH}_3$ ) caracterizado por

$[\alpha]_D^{20} -84^\circ$  (C 1.0 en cloroformo).

$\lambda_{\text{max}}$  (metanol) 246-7 m $\mu$  ( $\xi$  12900).

IR(KBr) 1745, 1730, 1680, 1605, 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_6$  (porcentaje) C 58,11; H 5,63; Br 14,87; F 3,53.

Hallado (porcentaje) C 58,07; H 5,69; Br 14,79;

F 3,47.

960 Siguiendo el mismo procedimiento general anterior se convirtió el 16 $\beta$ -metil-2,2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona-11-mesilato-17,21-diacetato (VII bis b) ( $R_3 = \beta \text{CH}_3$ ) en el 16 $\beta$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20

965 -diona-17,21-diacetato (VIII b) ( $R_3 = \beta \text{CH}_3$ ) caracterizado por

$[\alpha]_D^{20} -66^\circ$  (C 1.0 en cloroformo)

$\lambda_{\text{max}}$  (metanol) 246 m $\mu$  ( $\xi$  12430)

IR(KBr) 1760, 1740 (ancha), 1670, 1600, 1235  $\text{cm}^{-1}$   
NMR ( $\text{CDCl}_3$  -TMS) Hz a 60 MHz 454 (s, 1 C-1 H) 376,372 (d, 1, C-4 H) 342,288 (doblete de tripletes, 1, C-6 H) 340-330 (m, 1, C-11 H) 298,282, 266, 250 (doblete de dobletes, 2,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ) 130 (s, 3, OAc) 126 (s, 3, OAc) 96,94 (d, 3, 19  $\text{CH}_3$  fraccionado por 6  $\beta\text{F}$ ) 85,78 (d, 3: C-16  $\beta\text{CH}_3$ ) 46 (s, 3, 18  $\text{CH}_3$ ).  
Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_6$  (porcentaje) C 58,11; H 5,63; Br 14,87; F 3,55.

975 Hallado (porcentaje) C 58,20; H 5,71; Br 14,92; F 3,47.

### Ejemplo 9

980 7,1 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoina se añadieron en oscuro a la temperatura ambiente bajo agitación durante un periodo de 0,5 h a una suspensión de 10 g. de 2-bromo-6  $\beta$ -fluoro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-pregna-1,4,9 (11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato (VIII) en 200 ml de tetrahidrofuran y 1 g de ácido perclórico al 70% en 10 ml de agua.

985 Durante la adición la suspensión comenzó a diluirse y después de un tiempo total de reacción de 45 min., se había disuelto todo el material de partida. Después de otras 2 h más, se añadió una solución acuosa de sulfito sódico al 10% y bajo agitación hasta que el papel de almidón KJ no se ponía ya azul. La solución se pasó lentamente a 1000 ml. de agua fría. El producto (IX) se filtró y se utilizó húmedo en la reacción siguiente: Por cristalización adicional con

990

995 acetona-hexano se obtuvo 2,9 $\alpha$ -dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,  
21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato  
(IX) analíticamente puro. Se secó en vacío a la temperatura  
ambiente con una temperatura de fusión de 208-10°C (con des-  
composición).

$[\alpha]_D^{20}$  -18,2° (C 1,0 en cloroformo)

$\lambda_{max}$  (metanol) 248 m $\mu$ ( $\epsilon$ 10250)

1000 IR(KBr) 3520, 1755, 1740, 1710, 1675, 1640, 1605, 1230 cm $^{-1}$

Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>0,7</sub> (porcentaje) C 48,41;  
H 4,71; Br 25,76; F 3,06

Hallado (porcentaje) C 48,74; H 4,65; Br 25,60;

F 3,31.

1005 8,5 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoina se aña-  
dieron en oscuridad, a 15°C, bajo agitación y durante un pe-  
riodo de 0,5 h a una suspensión de 11 g de 16 $\alpha$ -metil-2-bro-  
mo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-  
diona-17,21-diacetato (VIII a) (R<sub>3</sub> $\alpha$ -CH<sub>3</sub>) en 250 ml de tetra-  
1010 hidrofurano y 1,1 g de ácido perclórico al 70% en 11 ml de  
agua. Durante la adición la suspensión comenzó a diluirse y  
después de un tiempo total de reacción de 45 min se había di-  
suelto todo el material de partida. Después de otras 2 h.  
se añadió una solución acuosa al 10% de sulfito sódico bajo  
1015 agitación hasta que el papel de KI-almidón no se coloreaba de  
azul. La solución se vertió lentamente en 1.000 ml de agua  
fría, y acto seguido se filtró y se utilizó húmeda en la

reacción siguiente.

En la reacción siguiente se filtró y utilizó húmedo  
1020 el 16 $\alpha$ -metil-2,9 $\alpha$ -dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidro-  
xipregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (10 a) ( $R_3 = \alpha CH_3$ ).  
Por cristalización con acetona hexano se obtuvo el producto  
(10 a) analíticamente puro.

Temperatura de fusión 205-207 $^{\circ}$ C (con descomposición)

1025 IR(KBr) 3470, 1760, 1730, 1670, 1640, 1610, 1230  $cm^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{31}Br_2FO_7$  (porcentajes) C 49,23;  
Br 25,19; F 2,99.

Hallado (porcentaje) C 49,31; H 5,05; Br 25,35; F 3,10.

Siguiendo el mismo procedimiento general anterior  
1030 se convirtió el 16 $\beta$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-  
pregna-1,4,9 (11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato (VIII b)  
( $R_3 = \beta CH_3$ ) en el 16 $\beta$ -metil-2,9 $\alpha$ -dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (10 b)  
( $R_3 = \beta CH_3$ ), caracterizado por

1035 Temperatura de fusión 207-209 $^{\circ}$ C (con descomposición)

IR(KBr) 3500 (ancha), 1740, 1725, 1675, 1645, 1600, 1235  $cm^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{31}Br_2FO_7$  (porcentaje) C 49,23;  
H 4,93; Br 25,19; F 2,99.

Hallado (porcentaje) C 49,37; H 5,10; Br 24,95;

1040 F 2,91.

No obstante, el producto (10 b) se filtró y utilizó  
húmedo en la reacción siguiente.

Ejemplo 10

40 ml. de una solución acuosa de carbonato potásico  
1045 al 14% se añadieron durante un periodo de 20 min. a 20°C be-  
je agitación a la solución del producto húmedo (IX) 2,9  $\alpha$ -  
-dibromo-6  $\beta$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregne-1,4-dieno-  
3,20-diona-17,21-diacetato (obtenido en el ejemplo 9 a partir  
de 10 g del producto VIII) en 200 ml de acetona. La solución  
1050 se agitó durante 4 h.

Se añadió hielo bajo agitación, después de lo cual  
ocurrió rápidamente la cristalización. El producto 2-bromo-6  $\beta$ -  
-fluoro-17  $\alpha$ , 21-dihidroxi-9  $\beta$ , 11  $\beta$ -óxido-pregna-1,4-dieno-  
3,20-diona-17,21-diacetato (X) se filtró, se lavó con agua,  
1055 se secó, caracterizándose por una temperatura de fusión de  
241-242°C (con descomposición), que se elevó por cristaliza-  
ción con benceno-ciclohexano hasta 248-249°C.

$[\alpha]_D^{20}$  = 88,48 (c 0,5 en cloroformo)

IR(KBr) 1755, 1740 (ancha), 1670, 1640, 1600, 1230 (ancha)  $\text{cm}^{-1}$

1060 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrFO}_7$  (porcentaje) C 55,67;  
H 5,23; Br 14,81; F 3,52.

Hallado (porcentaje) C 55,80; H 5,15; Br 14,72;

F 3,45.

50 ml de solución acuosa al 14% de carbonato potási-  
1065 co se añadieron durante un periodo de 20 min, a 20% y bajo  
agitación a la solución del producto húmedo (10 a) ( $R_3 = \alpha \text{CH}_3$ )  
16  $\alpha$ -metil-2,9  $\alpha$ -dibromo-6  $\beta$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-

- pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato obtenido en el ejemplo 54 a partir de 11 g del producto (VIII a) ( $R_3 = \alpha\text{CH}_3$ ) en 220 ml de acetona. La solución se agitó durante 3,5 h. Se añadió agua de hielo bajo agitación, con lo que se presentó rápidamente la cristalización. El producto 16  $\alpha$ -metil-2-bromo-6  $\beta$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-9  $\beta$ ,11  $\beta$ -óxido-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (11 a) ( $R_3 = \alpha\text{CH}_3$ ) se filtró, se lavó con agua, se secó, caracterizándose por
- 1070
- Temperatura de fusión 232-234°C (con descomposición)
- $[\alpha]_D^{20} -96^\circ$  (C 1.0 en cloroformo)
- IR(KBr) 1755, 1735, 1675, 1645, 1610, 1235  $\text{cm}^{-1}$ .
- Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_7$  (porcentaje) C 56,43; H 5,46; Br 14,44; F 3,43.
- 1080
- Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_7$  (porcentaje) C 56,43; H 5,46; Br 14,44; F 3,43.
- Hallado (porcentaje) C 56,61; H 5,32; Br 14,27; F 3,52.
- 1085
- Siguiendo el mismo procedimiento general anterior se convirtió el 16  $\beta$ -metil-2,9  $\alpha$ -dibromo-6  $\beta$ -fluoro-11  $\beta$ ,17  $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (10 b) ( $R_3 = \beta\text{CH}_3$ ), en el 16  $\beta$ -metil-2-bromo-6  $\beta$ -fluoro-17  $\alpha$ ,21-dihidroxi-9  $\beta$ ,11  $\beta$ -óxido-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (11 b) ( $R_3 = \beta\text{CH}_3$ ) caracterizado por
- 1090
- Temperatura de fusión 234-235 °C (con descomposición)
- $[\alpha]_D^{20} - 53^\circ$  (C 1.0 en cloroformo)

IR(KBr) 1755, 1730, 1675, 1645, 1610, 1240  $\text{cm}^{-1}$

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_7$  (porcentaje) C 56,43;

1095 H 5,46; Br 14,44 ; F 3,43.

Hallado (porcentaje) C 56,29; H 5,32; Br 14,57;

H 3,37.

Ejemplo 11

1100 50 ml de ácido clorhídrico se añadieron a  $0^\circ\text{C}$  durante un período de 30 min a una suspensión de 5 g de 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (X) en 30 ml de acetona.

1105 La mezcla se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$  bajo agitación durante 6 horas y a continuación el 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato precipitado (XXIII) se recuperó por filtración, se lavó varias veces con agua, se secó y cristalizó con acetona-hexano.

Temperatura de fusión  $258-260^\circ\text{C}$  (con descomposición)

$[\alpha]_D^{20} - 22^\circ$  (C 1,0 en cloroformo)

1110  $\lambda_{\text{max}}$  (metanol) 246  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$  11100)

IR(KBr) 3440 (ancha), 3350, 1753, 1740, 1705, 1675, 1645, 1600, 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrClFO}_7$  (porcentaje) C 52,14;

H 5,08; Br 13,88; Cl 6,16; F 3,30.

1115 Hallado (porcentaje) C 52,34; H 5,02, Br 13,72; Cl 6,22; F 3,25.

50 ml de ácido clorhídrico se añadieron a  $0^\circ\text{C}$  y du

- rante un periodo de 40 minutos a una solución de 5 g de 16 $\alpha$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (11 a) ( $R_3 = \alpha CH_3$ ) en 30 ml de acetona. La mezcla se mantuvo a 0°C con agitación durante unas 2,5 horas y a continuación se recuperó por filtración el precipitado de 16 $\alpha$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (12 c) ( $X=OH$ ,  $Y=Cl$ ,  $R_3 = \alpha CH_3$ ,  $R_1 = R_2 = OCOCH_3$ ).
- 1120 se lavó repetidas veces con agua y se secó (4,9 g). El sólido se cristalizó con acetona-hexano y se caracterizó por
- 1125 Temperatura de fusión 245-246°C (con descomposición)  
 $\lambda_{max}$  (metanol) 246 m $\mu$  ( $\epsilon$  12000)
- 1130  $[d]_D^{20} -34^{\circ}$  (C 1,0 en cloroformo)  
IR(KBr) 3460, 1757, 1730, 1710, 1678, 1645, 1608, 1230  $cm^{-1}$ .  
Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{31}BrClFO_7$  (porcentaje) C 52,94; H 5,30; Br 13,54; Cl 6,01; F 3,22.  
Hallado (porcentaje) C 53,12; H 5,37; Br 13,71; Cl 6,12; F 3,14.
- 1135 Siguiendo el mismo procedimiento general anterior se convirtió el 16 $\beta$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (11 b) ( $R_3 = CH_3$ ) en el 16 $\beta$ -metil-2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (12 d) ( $X=OH$ ,  $Y=Cl$ ,  $R_1 = R_2 = OCOCH_3$ ,  $R_3 = \beta CH_3$ ) caracterizado por una temperatura de fusión de 250-251°C (con des-
- 1140

composición).

$\lambda_{max}$  (metanol) 246 m $\mu$  ( $\epsilon$  12150)

1145  $[\alpha]_D^{20} + 20$  (C 1.0 en cloroformo)

IR(KBr) 3480, 1740 (ancha), 1723, 1675, 1645, 1600, 1235  $cm^{-1}$ .

Análisis: Calculados para  $C_{26}H_{31}BrClFO_7$  (porcentaje) C 52,94; H 5,30; Br 13,54; Cl 6,01; F 3,22.

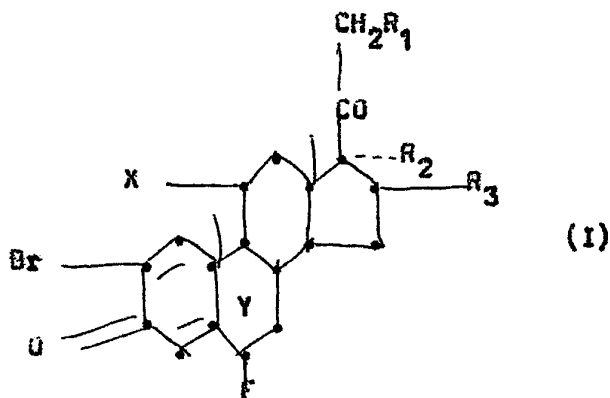
Hallado (porcentaje) C 52,73; H 5,32; Br 13,60;

1150 Cl 6,15; F 3,31.

REIVINDICACIONES

1) Procedimiento para la preparación de nuevos esteroides, tales como: 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -halo-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ ,17,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y sus 1155 16,17,21-ésteres, 16,17,21-alkilortoésteres, 17,21-alkilortoésteres, 16,17-acetales, 16,17-cetales, 17,21-acetales y 17,21-cetales y 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ 11 $\beta$ -dihalo-16,17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y sus 1160 16,17,21-ésteres, 16,17-alkilortoésteres, 17,21-alkilortoésteres, 16,17-acetales, 16,17-cetales, 17,21-acetales y 17,21-cetales de fórmula (I)

1165



Re

en la que

1170

X = OH

Y = F, Br, Cl,

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OH

R<sub>3</sub> = OH.

Q representa H, radicales acilos (C<sub>2-8</sub>)

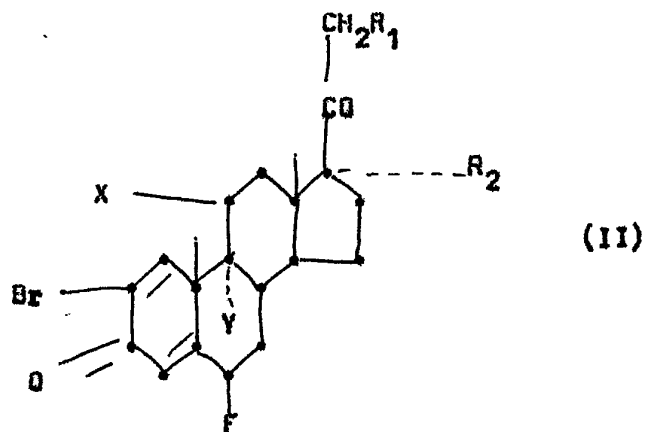
1175

y el grupo OH en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ó R<sub>3</sub> puede formar asimismo un cetal ciclico, acetal o alquilortoéster; y sales farmacóticamente aceptables o éteres de compuestos donde Q es un radical de ácido policarboxílico o inorgánico, caracterizado por hacer reaccionar 2-bromo-6β-fluoro o cloro-11β, 17,21-

1180

trihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diesteres ó 2-bromo-6β-fluoro-9α,11β-dihalo-17,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diesteres de fórmula (II)

1185

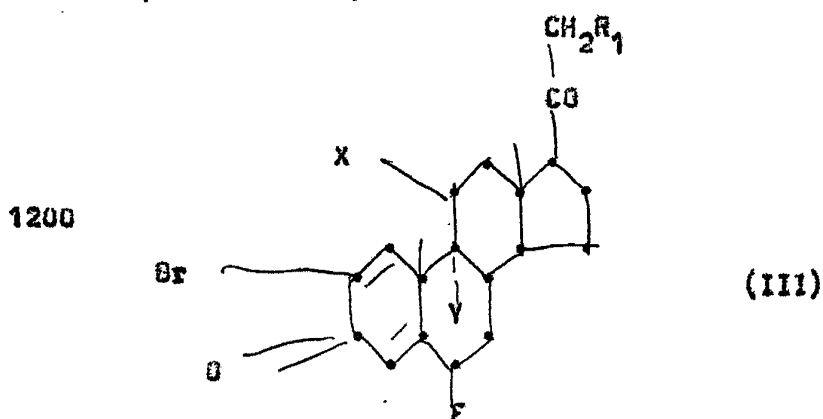


1190

con acetato anhídrido potásico en dimetilformamida a 120-130°C, para obtener: 2-bromo-6β-fluoro-9α-fluoro- o cloro-11β,

Rg

1195 21-dihidroxi-pregna-1,4,16(17)-trieno-3,20-diona-21-éster ó  
2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dihalo-21-hidroxi-pregna-1,4,16  
(17)-trieno-3,20-diona-21-éster, de fórmula (III)



1205 que es tratado con un agente oxidizante, tal como permanganato potásico, en una solución ácida orgánica, para obtener los compuestos de fórmula (I) ya citados.

2). " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES".

1210 Esta memoria consta de 49 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 15 de Febrero de 1.977

