



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	462888		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 45 104.7	4 Octubre 1976	ALEMANIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparaci3n de nuevos corticoides"		
71 SOLICITANTE (S)		
Schering Aktiengesellschaft		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1000.BERLIN 65, M3llerstrasse 170-178 y en 4619 BERGKAMEN, Waldstrasse 14		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Klaus Annen, Dr. Henry Laurent, Dr. Helmut Hofmeister, Prof. Rudolf Wiechert, Dr. Hans Wendt y Dr. Joachim Friedrich Kapp.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Carlos Fernandez Gandelas		

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos corticoides.

Los conocidos corticoides de elevada actividad por vía tó-
pica, con escasos efectos secundarios sistémicos, tales como por
5 ejemplo la betametasona, la difluocortolona o la fluocinida, están
sustituídos en la posición 6 y/o en la posición 16 del esqueleto es-
teroi-de. Por consiguiente, su síntesis es muy costosa, lo cual no ca-
rece de importancia a la vista de las crecientes dificultades de pro-
porcionar en cantidad suficiente productos de partida apropiados pa-
10 ra las síntesis de corticoides, y en atención a los elevados costos
dellas sustancias activas con los que están gravadas las especialida-
des medicamentosas que contienen corticoides.

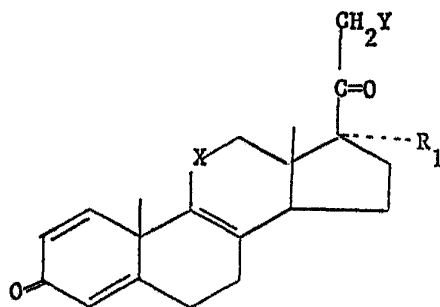
Entre los corticoides no sustituidos en las posiciones 6
y 16 susceptibles de ser preparados por vía sintética de manera esen-
16 cialmente más sencilla, hasta ahora, a pesar de la intensiva ocupa-
ción, no se pudo encontrar ninguna sustancia activa que manifieste -
un espectro de efectos tan bueno como el de los compuestos antes men-
cionados.

Se ha encontrado ahora que corticoides no sustituidos en
20 las posiciones 6 y 16, hasta ahora desconocidos, manifiestan en el ca-
so de administración por vía tópica, sorprendentemente, una intensa
actividad antiinflamatoria, que con frecuencia supera a la de los cor-
ticoides usuales en el comercio más eficaces, y que estos corticoides
sólo provocan escasos efectos secundarios sistémicos.

25 Estos nuevos corticoides obtenidos por el procedimiento se

gún el invento están caracterizados por la siguiente fórmula general

I:



(I),

en donde

5 X significa un grupo β -hidroximetileno, un grupo β -fluorometileno o un grupo carbonilo;

Y significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo o un grupo aciloxi con 1 a 10 átomos de carbono; y

R₁ significa un grupo aciloxi con 1 a 10 átomos de carbono.

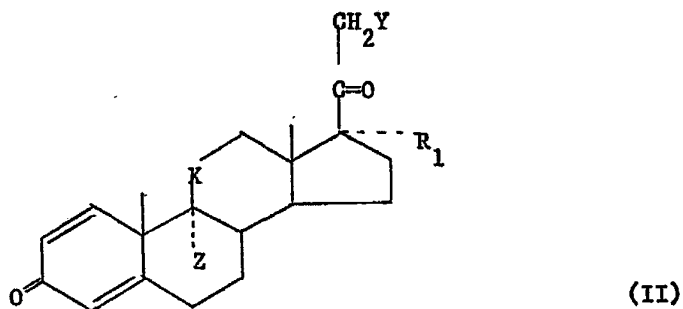
10 Grupos aciloxi R₁ e Y apropiados son, por ejemplo, el grupo formiloxi, el grupo acetoxi, el grupo propioniloxi, el grupo butiriloxi, el grupo isobutiriloxi, el grupo valeriloxi, el grupo dimetilacetoxi, el grupo trimetilacetoxi, el grupo hexanoiloxi, el grupo -ciclopentilcarboniloxi, el grupo heptanoiloxi, el grupo benzoiloxi,
15 el grupo ciclohexanoiloxi, el grupo fenilpropioniloxi, el grupo cinamoiloxi, el grupo octanoiloxi, el grupo succiniloxi, el grupo 2-benzoiloxipropioniloxi o el grupo adamantoilcarboxi.

Grupos aciloxi R₁ e Y especialmente preferidos son los grupos alcanoiloxi con 1 a 6 átomos de carbono y el grupo benzoiloxi.

Los nuevos corticoides pueden ser preparados según un procedimiento que está caracterizado porque, de manera en sí conocida:

a) se separa halogenuro de hidrógeno a partir de un corticoide de la fórmula general II

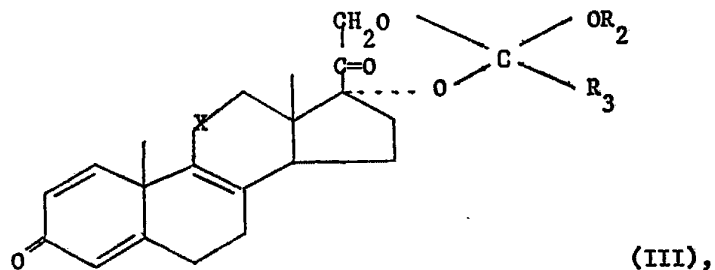
5



en donde X, Y y R₁ poseen los significados antes mencionados y Z representa un átomo de cloro o bromo.

b) para la preparación de corticoides de la fórmula general I en que Y tiene el significado de un grupo hidroxilo, se desdobla por hidrólisis a un ortoéster de la fórmula general III

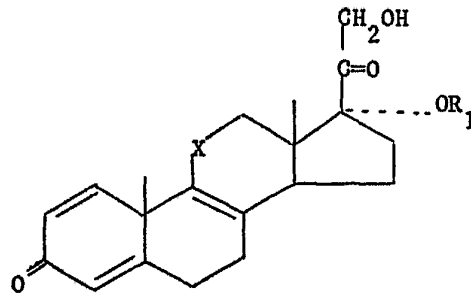
10



en donde Z posee el significado antes mencionado, R₂ significa un grupo alcohol que contiene 1 a 4 átomos de carbono y el radical R₃

representa el radical hidrocarbonado del grupo aciloxi R_1 ; o

c) para la preparación de corticoides de la fórmula general I en que Y tiene el significado de un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo acilo, se esterifica el grupo 21-hidroxi de un corticoide de la fórmula general Ia



(Ia),

en donde X y R_1 poseen los significados antes mencionados, o se le intercambia por fluor o cloro, y en caso deseado se oxida un grupo β -hidroximetileno X presente para formar el grupo carbonilo.

El procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento a) puede ser llevado a cabo en las condiciones que se describen en la patente de los Estados Unidos 3.845.085.

Para la realización de la variante de procedimiento b) son apropiadas, por ejemplo, las condiciones de reacción que se describen en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.152.154 y en las memorias de publicación alemanas DT-OS 23 40 591 y 20 55 221.

El intercambio del grupo 21-hidroxi por un átomo de flúor o cloro según la variante de procedimiento c) puede ser llevado a cabo en las condiciones que son conocidas de la memoria de patente de

los Estados Unidos 3.721.686.

La esterificación del grupo 21-hidroxi y la oxidación -
eventualmente subsiguiente del grupo 11-hidroxi se efectúa también -
según métodos en sí conocidos, que están descritos por ejemplo en la
5 memoria de patente de los Estados Unidos 3.828.083.

Los corticoides obtenidos de acuerdo con el invento po-
seen, tal como ya se mencionó, en el caso de administración por vía
tópica una intensa actividad antiinflamatoria, pero sólo son muy de-
bilmente activos en el caso de administración por vía sistemática.

10 La actividad antiinflamatoria por vía local de los corti-
coides puede ser determinada mediante el conocido ensayo de vasocons-
tricción.

Sobre la espalda de personas de ensayo voluntarias se des-
compone el estrato córneo mediante arranques de cintas Tesafilm de -
15 2 cm de anchura aplicadas 20 veces unas sobre otras, y de este modo
se genera una hiperemia pronunciada.

Sobre sectores caracterizados de 4 cm^2 de tamaño dentro -
de la zona desnudada se aplican 50 mg de preparados de pomada. La ba-
se para pomadas sin sustancia activa sirve como valor testigo.

20 El índice de color de la piel no tratada es establecido co-
mo 100, y el de la piel desnudada como 0. Correspondientemente, el -
índice de color cutáneo de la piel que se encuentra en estado de va-
soconstricción es evaluado entre 0 y 100.

25 En la siguiente Tabla 1 se especifican valores medios, que
proceden de investigaciones con diferentes personas ensayadas y dife

rentes regiones de la espalda.

Como sustancia de referencia sirvió en estas investigaciones la muy eficaz $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- 16α -metil-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (=difluocortolon-21-valerato).

5 La tabla muestra que los compuestos obtenidos según el invento poseen una excelente actividad antiinflamatoria incluso con diluciones extremadas.

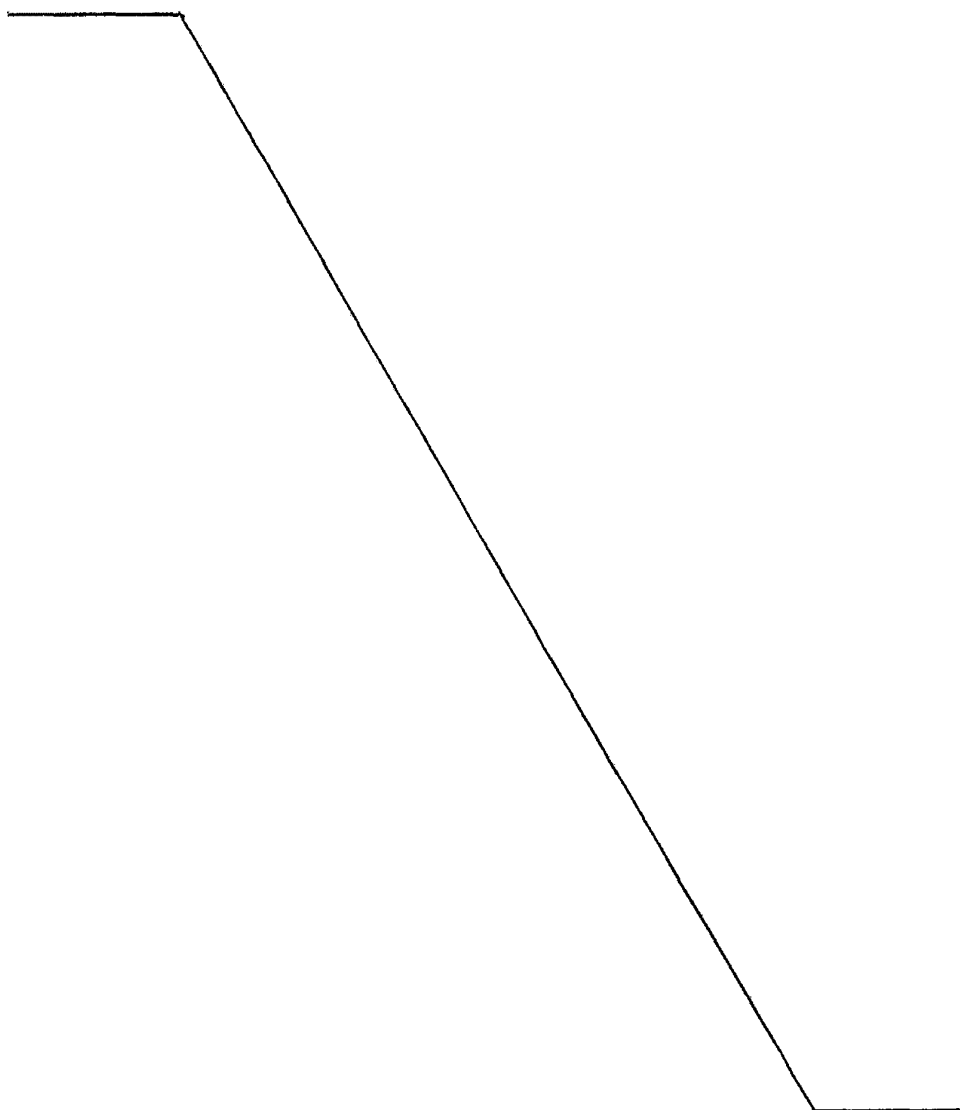


TABLA 1 Resultados del ensayo de vasoconstricción

Nº	Concentra ción en %	Vasoconstricción despues de:	
		4 horas	8 horas
I	6,9-difluor-11 β -hidroxi- 16 α -metil-21-valeriloxi- pregnadien-3,20-diona.	0,00001	33 % 36 %
II	17 α -benzoiloxi-11 β -hi- droxi-21-trimetilace- toxi-1,4,8(9)-pregna- trien-3,20-diona.	0,00001	30 % 33 %
III	17 α -acetoxi-21-cloro- 11 β -hidroxi-1,4,8(9)- pregnatrien-3,20-diona	0,00001	42 % 42 %
IV	21-cloro-11 β -hidroxi- 17 α -propioniloxi-1,4, 8(9)-pregnatrien-3,20- diona.	0,00001	47 % 45 %
V	17 α -benzoiloxi-21-clo- ro-11 β -hidroxi-1,4,8(9) -pregnatrien-3,20-diona	0,00001	52 % 64 %

La actividad por vía sistémica de los compuestos de acuerdo con el invento fue determinada del siguiente modo mediante el conocido ensayo de timólisis.

5 Ratas SPF con un peso de 70 a 110 g son adrenalectomizadas mediante narcosis con éter. 6 animales forman en cada caso un grupo de ensayo, que en cada caso reciben durante 3 días una cantidad definida de sustancias de ensayo administrada por vía oral. Al cuarto día los animales son muertos y se determina el peso de su timo. Los animales testigo son tratados de igual modo, pero reciben una mezcla
10 de benzoato de bencilo y aceite de ricino sin sustancia de ensayo. A partir de los pesos obtenidos del timo se determina de modo usual la cantidad de sustancia de ensayo con la que se observa una timólisis de 50 %.

Además de ello, se determina la actividad sistémica con la ayuda del ensayo del edema por coadyuvante del siguiente modo:
15

A ratas SPF con un peso de 130 a 150 g, para la generación de un foco de inflamación, se inyectan 0,1 ml de una suspensión al 0,5 % de *Mycobacterium butyricum* (que se puede obtener de la sociedad americana Difko) en la pata trasera derecha. Antes de la inyección se mide el volumen de las patas de las ratas. 24 horas después de la inyección se mide nuevamente el volumen de las patas para determinar la magnitud del edema. A continuación se administran a las ratas por vía oral diferentes cantidades de la sustancia de ensayo - disueltas en una mezcla de 29 % de benzoato de bencilo y 71 %
20 de aceite de ricino. Después de 24 horas adicionales se determina
25

nuevamente el volumen de las patas.

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

5 A partir de los volúmenes obtenidos de las patas se deter- mina de modo usual la cantidad de sustancia de ensayo que es necesar^a ria para lograr una curación de 50 % del edema de las patas.

Como sustancia comparativa se empleó en estos ensayos nuevamente el difluocortolon-21-valerato.

10 Los resultados obtenidos en este ensayo están especifica- dos en la Tabla 2.

Los resultados muestran que los compuestos de acuerdo con el invento poseen sólo muy escasos efectos secundarios sistémicos.

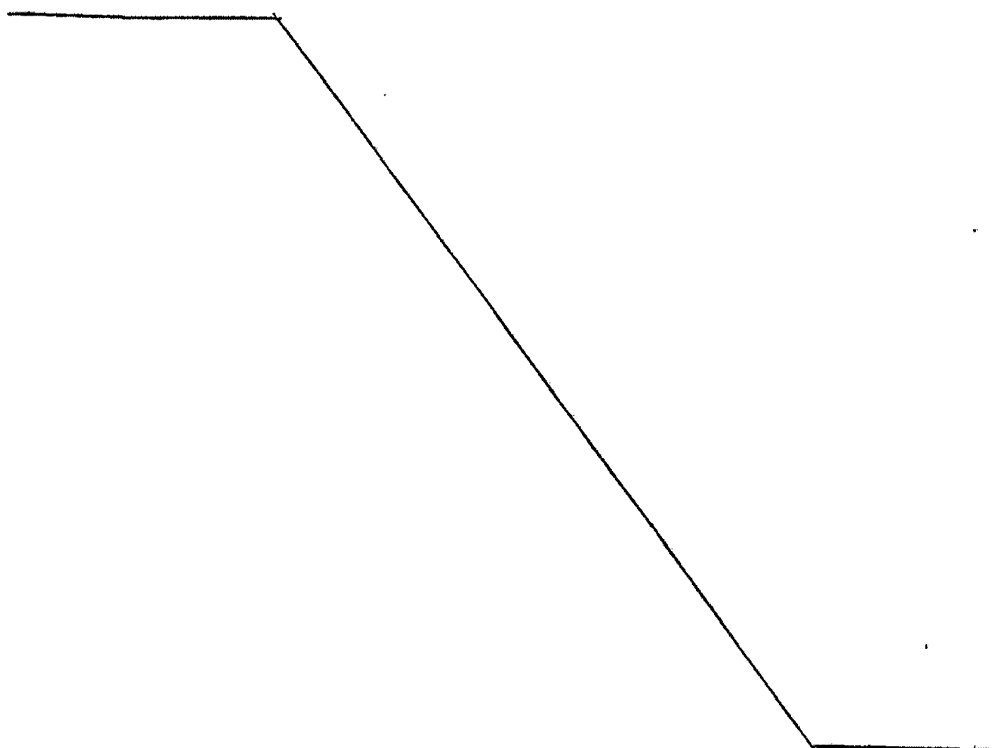


TABLA 2 Resultado del ensayo de timólisis y del ensayo de edema por coadyuvante.

Nº	Compuesto	Timólisis DE ₅₀ en mg/kg	Ensayo de edema por coadyuvante DE ₅₀ en mg/kg
I	6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.	0,03	0,3
II	17 α -benzoiloxi-11 β -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-diona.	5,5	10
III	17 α -acetoxi-21-cloro-11 β -hidroxi-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-diona.	3,6	3,6
IV	21-cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-diona.	2,0	2,0
V	17 α -benzoiloxi-21-cloro-11 β -hidroxi-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-diona	1,0	1,0

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

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

Además de ello, los nuevos compuestos, eventualmente en combinación con los agentes excipientes usuales y sustancias auxiliares usuales, también son perfectamente apropiados para la preparación de agentes para inhalación, que pueden ser utilizados para la terapia de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias, tal como por ejemplo del asma bronquial o de la rinitis.

Los siguientes ejemplos sirven para la explicación del invento:

Ejemplo 1

a) 500 mg de tosilato de piridina, concentrado en vacío -

dos veces con benceno hasta sequedad, son mezclados en 500 ml de benceno y 200 ml de dioxano con 5 g de 9 α -cloroprednisolona. A una temperatura del ba \tilde{n} o de 130 $^{\circ}$ C se separan por destilaci \tilde{o} n 50 ml de disolvente y se agregan 6 ml de orto \acute{e} ster trietilico de \acute{a} cido f \acute{o} rmico. En el espacio de 2,5 horas se separa por destilaci \tilde{o} n el benceno restante y tras adici \tilde{o} n de 2,4 ml de piridina se concentra en vacio. Se aísla 17 α ,21-(1-etoxietilidendioxi)-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como mezcla de epimeros oleosa, de color amarillo.

b) Una soluci \tilde{o} n del aceite as \acute{i} obtenido en 150 ml de metanol es puesta en reflujo a 90 $^{\circ}$ C con una mezcla de 54 ml de \acute{a} cido ac \acute{e} tico 0,1 n y 6 ml de soluci \tilde{o} n acuosa 0,1 M de acetato de sodio. Se concentra hasta sequedad, se vierte sobre agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos org \acute{a} nicos son lavados con agua, secados y concentrados por evaporaci \tilde{o} n en vacio. Rendimiento bruto: 9,5 g de 17 α -acetoxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) 5 g del producto bruto antedicho en 100 ml de piridina son mezclados gota a gota a 0 $^{\circ}$ C con 10 ml de cloruro de \acute{a} cido metanosulf \acute{o} nico y se continúan agitando durante 1 hora. Tras precipitaci \tilde{o} n con hielo/agua y extracci \tilde{o} n con cloruro de metileno se lavan con agua las fases org \acute{a} nicas, se seca sobre Na $_2$ SO $_4$ y se concentra en vacio. Rendimiento bruto: 5,89 g, que son cromatografiados en presencia de 580 g de gel de s \acute{i} lice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-10 % de acetona). Rendimiento: 2,8 g de 17 α -acetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-mesiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fu

sión 213°C.

d) 2 g de 17 α -acetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-mesiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 80 ml de hexametiltriámina de ácido fósfórico son agitados a una temperatura del baño de 85°C durante 4,5 horas con 12 g de cloruro de litio. Después de precipitación con hielo/agua y sal común se separa por filtración, el residuo se lava con agua, se recoge en cloruro de metileno, y se lava nuevamente. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. Rendimiento bruto 1,5 g, que son cromatografiados en presencia de 150 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0 - 50 % de acetato de etilo). Rendimiento 400 mg de 17 α -acetoxi-21-cloro-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión: 207°C.

Ejemplo 2.

a) 5 g de 9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona bruta, preparada análogamente al ejemplo 1, en 50 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante la noche con 6 g de cloruro de tosilo. Tras la precipitación con hielo/agua se extrae con cloruro de metileno, los extractos se lavan con agua y después del secado sobre sulfato de sodio se concentra en vacío. Rendimiento bruto 6,4 g, que son purificados en presencia de 640 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15% de acetona). Rendimiento: 4,2 g de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-21-tosiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 165-167°C.

b) 2 g de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-21-tosilo

xi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 40 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico son agitados con 8 g de cloruro de litio durante 6 horas a una temperatura del baño de 85°C. Tras la precipitación con hielo/agua se separa por filtración, se lava con agua el residuo, y se le recoge en cloruro de metileno. La solución orgánica es secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. Rendimiento bruto: 1,4 g, - que son purificados en presencia de 140 g de gel de sílice con un gradiente de hexanoacetato de etilo (0-50% de acetato de etilo). Rendimiento: 500 mg de 21-cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

Ejemplo 3.

a) 10 g de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona en 100 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 2 horas con 50 ml de anhídrido de ácido butírico. Se vierte sobre hielo/agua, se separa por filtración y se recoge en cloruro de metileno el residuo lavado. Tras el lavado y secado de la solución orgánica se concentra por evaporación en vacío. Rendimiento bruto: 12,1 g, que son recristalizados en acetona/hexano y proporcionan 8,9 g de 21-butiloxi-11 β , 17 α -dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

b) A una suspensión de 3 g de yoduro de cobre monovalente en 60 ml de tetrahidrofurano seco se añaden gota a gota, a 0°C bajo argón, 12,5 ml de una solución al 5% de metil-litio en éter. La mezcla amarilla es enfriada a -30°C y se añade una solución de 2,8 g de 21-butiloxi-11 β , 17 β -dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona en 50 ml de tetrahidrofurano seco. Se agita durante 3-4 horas a esta tempe

ratura y el reactivo en exceso se destruye con una solución acuosa de cloruro de amonio. Tras la extracción con cloruro de metileno, la solución orgánica es lavada, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada por evaporación en vacío. Rendimiento bruto: 2,5 g de 17α -butiriloxi- 11β ,
5 21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

c) 2,5 g de 17α -butiriloxi- 11β , 21-dihidroxi-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-diona bruta en 25 ml de piridina se agitan a la temperatura ambiente durante la noche junto con 3 g de cloruro de tosilo. -
Tras la precipitación con hielo/agua se extrae con cloruro de metileno,
10 se lavan con agua los extractos y tras el secado se concentra en vacío sobre sulfato de sodio. Rendimiento bruto 2,3 g, que son purificados en presencia de 250 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15% de acetona). Rendimiento: 1,5 g de -
 17α -butiriloxi- 11β -hidroxi-21-tosiloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

15 d) 1,5 g de 17α -butiriloxi- 11β -hidroxi-21-tosiloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona en 30 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico son agitados a una temperatura del baño de 70°C durante 4 horas -
con 5 g de cloruro de litio. Se vierte sobre hielo/agua, se separa por filtración y el residuo lavado se recoge en cloruro de metileno. La
20 solución orgánica es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. Rendimiento bruto: 1,3 g, que son purificados en presencia de 140 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-50% de acetato de etilo). Rendimiento: 720 mg de 17α -butiriloxi-21-cloro- 11β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

a) 10 g de $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 3 con anhídrido de ácido n-valérico para formar $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento bruto: 11,5 g, que son recristalizados en acetona/hexano. Rendimiento: 8,2 g.

b) Análogamente al ejemplo 3b) se transforman 5 g de $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-21-valeriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona con dimetilcuprato de litio en $11\beta,21$ -dihidroxi- 17α -valeriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento bruto: 3,5 g.

c) 3,5 g del producto bruto antedicho son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 3c) para formar 11β -hidroxi- 17α -valeriloxi-21-tosiloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento bruto: 3,2 g, que son cromatografiados en presencia de 360 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15 % de acetona). Rendimiento: 1,9 g de 11β -hidroxi-21-tosiloxi- 17α -valeriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

d) 1,9 g del tosilato antedicho son transformados análogamente al ejemplo 3d) con cloruro de litio en el correspondiente compuesto 21-clorado. Rendimiento bruto: 1,8 g, que son purificados en presencia de 200 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-50 % de acetato de etilo). Rendimiento: 1,1 g de 21-cloro- 11β -hidroxi- 17α -valeriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

Ejemplo 5.

a) Análogamente al ejemplo 3 se hacen reaccionar 12 g de $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona con anhídrido de

ácido caproico. Se aíslan 14,1 g de 21-hexanoíloxi-11 β ,17 α -dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona, que son recristalizados en acetona/hexano. Rendimiento 11 g.

5 b) 8 g de 21-hexanoíloxi-11 β ,17 α -dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son transformados análogamente al ejemplo 3b) con di-
metil-cuprato de litio en 17 α -hexanoíloxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento bruto: 6,5 g.

10 c) Análogamente al ejemplo 3c) se hacen reaccionar 6,5 g del producto bruto antedicho para formar 17 α -hexanoíloxi-11 β -hidroxi-21-tosíloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento bruto: 5,9 g, que son cromatografiados en presencia de 600 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15 % de acetona). Rendimiento: 3,9 g de 17 α -hexanoíloxi-11 β -hidroxi-21-tosíloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

15 d) Análogamente al ejemplo 3d) se hacen reaccionar 3,9 g de tosílato anterior con cloruro de litio. Rendimiento bruto: 3,2 g, que son purificados en presencia de 250 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-50 % de acetato de etilo). -
Rendimiento: 2,3 g de 21-cloro-17 α -hexanoíloxi-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.
20

Ejemplo 6.

25 a) 12,9 g de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona en 240 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 20 horas con 18,5 g de ácido ciclohexanocarboxílico y 12,3 g de N,N'-diciclohexilcarbodimida. Tras precipitación con hielo/agua

y tratamiento usual se purifica en presencia de 1,8 kg de gel de sílice con el gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-10 % de acetona). Se obtienen 8,2 g de 21-ciclohexilcarboniloxi-11 β ,17 α -dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

5 b) 7 g de 21-ciclohexilcarboniloxi-11 β ,17 α -dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son transformados análogamente al ejemplo 3b) con dimetilcuprato de litio en 17 α -ciclohexilcarboniloxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento bruto: 5,5 g.

10 c) 5,5 g de producto bruto antedicho son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 3c) para formar 17 α -ciclohexilcarboniloxi-11 β -hidroxi-21-tosiloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento bruto: 4,8 g, que son cromatografiados en presencia de 500 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15 % de acetona). Rendimiento bruto: 2,8 g de 17 α -ciclohexilcarboniloxi-11 β -hidroxi-21-tosiloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

15 d) 2,8 g del antedicho tosilato se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 3d) con cloruro de litio. Rendimiento bruto: 2,3 g, que son purificados en presencia de 250 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-50 % de acetato de etilo). Rendimiento: 1,2 g de 21-cloro-17 α -ciclohexilcarboniloxi-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

Ejemplo 7

25 a) La preparación de 17 α -butiriloxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnatrien-3,20-diona se efectúa utilizando ortoéster trietilico de ácido benzoico análogamente al ejemplo 1a - b).

b) 7 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona bruta en 70 ml de piridina son hechos reaccionar con 8 g de cloruro de tosilo análogamente al ejemplo 2a). Rendimiento bruto: 8,9 g, que son purificados en presencia de 900 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15% de acetona). Rendimiento 5,1 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-tosiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) 4 g del antedicho tosilato son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 2b) con cloruro de litio. Rendimiento bruto 3,1 g, que son cromatografiados en presencia de 350 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-50 % de acetato de etilo). Rendimiento: 2,4 g de 17 α -benzoiloxi-21-cloro-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 196 $^{\circ}$ C (con descomposición).

Ejemplo 8

A una mezcla enfriada a 0 $^{\circ}$ C, de 6,11 ml de piridina y 67,5 ml de cloruro de metileno se añaden en porciones 3,34 g de trióxido de cromo. Se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente y se enfría nuevamente a 0 $^{\circ}$ C. A esta solución se añaden gota a gota 2,6 g de 17 α -benzoiloxi-21-cloro-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta en 56 ml de cloruro de metileno y se continúa agitando durante 3,5 horas a la temperatura ambiente. A continuación se separa por filtración, se trata el residuo varias veces con cloruro de metileno y se lavan con agua las fases orgánicas reunidas. Tras el secado sobre sulfato de sodio se concentra por evaporación en vacío. Rendimiento bruto: 3,9 g, que son cromatografiados en presencia

de 300 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-10 % de acetona). Rendimiento: 1,13 g de 17 α -benzoiloxi-21-cloro-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-triona. Punto de fusión 213°C.

Ejemplo 9:

5 Análogamente al ejemplo 8 se oxidan 1,4 g de 21-cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Después del tratamiento y de la cromatografía usuales se aíslan 1,26 g de 21-cloro-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-triona.

Ejemplo 10.

10 1,1 g de 17 α -butiriloxi-21-cloro-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son oxidados análogamente al ejemplo 8. Se obtienen 8,5 g de 17 α -butiriloxi-21-cloro-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

Ejemplo 11.

15 a) 2,5 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 50 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico son agitados durante 3 horas a una temperatura del baño de 80°C con 2,5 g de cloruro de litio. Después del tratamiento usual se aíslan 2,2 g de 17 α -benzoiloxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona como producto bruto.

20 b) 2,2 g del producto bruto anterior en 44 ml de piridina son mezclados a 0°C, en porciones, con 4,4 ml de cloruro de ácido metano-sulfónico y se continúa agitando durante 10 minutos a esta temperatura. La precipitación con hielo/agua y el tratamiento usual proporcionan 2,2 g de producto bruto, que es purificado en presencia de 25 250 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-aceto

na (0-15 % de acetona). Rendimiento: 1,3 g de 17α -benzoiloxi- 11β -hidroxi-21-mesiloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona en forma de espuma.

c) 1,2 g del mesilato antedicho en 40 ml de dimetilformamida son agitados a una temperatura del baño de 110°C bajo nitrógeno durante 72 horas con 3,8 g de hidrógenofluoruro potásico. La precipitación con hielo/agua y el tratamiento usual proporcionan 1,8 g de aceite, que es purificado en presencia de 135 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-8 % de acetona). Rendimiento: 214 mg de 17α -benzoiloxi-21-fluor- 11β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

Ejemplo 12.

a) 15 g de $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona en 75 ml de piridina son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 3 con 40 ml de anhídrido de ácido propiónico. Rendimiento bruto: 16,2 g que recristalizados en acetona/hexano proporcionan 13,4 g de $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-21-propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

b) Análogamente al ejemplo 3b) se transponen con cuprato de litio 12 g de $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-21-propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona para formar el correspondiente compuesto 17α -aciloxilico. Rendimiento bruto 10,8 g de $11\beta,21$ -dihidroxi- 17α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

c) 10 g de $11\beta,21$ -dihidroxi- 17α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 3c) para formar 11β -hidroxi- 17α -propioniloxi-21-tosiloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento: 7,2 g.

d) 7 g del tosilato mencionado en dimetilformamida son hechos reaccionar con fluoruro de potasio y purificados análogamente al ejemplo 11. Rendimiento: 1,2 g de 21-fluor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 238 $^{\circ}$ C.

5

Ejemplo 13.

700 mg de 21-fluor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son oxidados análogamente al ejemplo 8. Rendimiento: 530 mg de 21-fluor-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-triona.

10

Ejemplo 14.

a) Análogamente al ejemplo 1 se hacen reaccionar 5 g de 9 α -cloro-11 β -fluor-17 α ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con ortoéster trietilico de ácido benzoico para formar 11,1 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β -fluor-21-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

15

b) Se agita una solución de 13 ml de cloruro de tionilo en 100 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico durante 30 minutos a 0 $^{\circ}$ C. Después de ello se añaden a esto 8 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β -fluor-21-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona y se continúa agitando durante 5,5 horas a 0 $^{\circ}$ C. Tras precipitar con hielo/agua y de tratar de modo usual se aíslan 9,6 g de producto bruto, que son purificados en presencia de 900 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15% de acetona). Rendimiento: 4,5 g de 17 α -benzoiloxi-9 α ,21-dicloro-11 β -fluor-1,4-pregnadien-3,20-diona.

20

c) Una solución de 3,5 g de 17 α -benzoiloxi-9 α ,21-dicloro-11 β -fluor-1,4-pregnadien-3,20-diona en 70 ml de hexametiltriámina de

25

ácido fosfórico es agitada durante 17 horas a una temperatura del baño de 40-50°C con 3,5 g de cloruro de litio. Tras precipitación con hielo/agua y tratamiento usual se aíslan 7,5 g de producto bruto, - que es purificado en presencia de 1,2 kg de gel de sílice con un gra
5 diente de hexano-acetato de etilo (0-40 % de acetato de etilo). Rendimiento: 1,5 g de 17 α -benzoiloxi-21-cloro-11 β -fluor-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 163°C (con descomposición).

Ejemplo 15.

a) 10 g de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-
10 diona son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 1 con ortoéster trietilico de ácido acético y por subsiguiente hidrólisis para formar 18,5 g de 17 α -acetoxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-
diona.

b) 1 g de la 17 α -acetoxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-
15 3,20-diona bruta en 6 ml de piridina es agitado a la temperatura ambiente durante 1 hora en 3 ml de anhídrido de ácido acético. Tras - tratamiento usual se aíslan 0,9 g de producto bruto, que es purifica
do en presencia de 100 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 420 g de 17 α ,
20 21-diacetoxi-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 220°C.

Ejemplo 16.

2,5 g de 17 α -acetoxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-
3,20-diona bruta son agitados a la temperatura ambiente durante la -
25 noche en 25 ml de piridina y 12 ml de anhídrido de ácido n-valérico.

Tras tratamiento usual, el producto bruto es purificado en presencia de 500 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 1,1 g de 17 α -acetoxi-11 β -hidroxi-21-valeriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

5

Ejemplo 17

Análogamente al ejemplo 16 se hacen reaccionar 2,1 g de 17 α -acetoxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta en 25 ml de piridina con 12 ml de anhídrido de ácido trimetilacético. El producto bruto se purifica en presencia de 400 g de gel de sílice con el gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Se aislan 850 ml de 17 α -acetoxi-11 β -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

10

Ejemplo 18

20 g de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son hechos reaccionar análogamente al ejemplo 15 con ortoéster trietilico de ácido propiónico, y a continuación son hidrolizados. 5 g del producto bruto son purificados en presencia de 600 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-100 % de acetato de etilo). Rendimiento: 2,1 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 216 $^{\circ}$ C.

15

20

Ejemplo 19

1,2 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona purificada son agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas con 10 ml de ácido fórmico. Tras la precipitación con hielo/agua se separa por filtración, se disuelve el residuo en

25

cloruro de metileno y la solución se lava a neutralidad con bicarbonato de sodio y con agua. Tras el secado se concentra, y se aíslan 415 mg de 21-formiloxi-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

5

Ejemplo 20.

700 mg de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son hechos reaccionar con anhídrido de ácido acético análogamente al ejemplo 15. Se aíslan 700 mg de producto bruto, que son purificados en presencia de 800 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 385 mg de 21-acetoxi-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 213 $^{\circ}$ C.

10

Ejemplo 21.

Se hacen reaccionar 1,5 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta en 9 ml de piridina con 5 ml de anhídrido de ácido propiónico durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de tratamiento usual se obtiene un rendimiento bruto de 1,4 g, que son cromatografiados en presencia de 160 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Se aíslan 620 mg de 11 β -hidroxi-17 α ,21-dipropioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 191 $^{\circ}$ C.

15

20

Ejemplo 22.

1,1 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta en 12 ml de piridina bruta se agitan a la temperatura ambiente durante la noche con 6 ml de anhídrido de ácido bu

25

tórico. El producto bruto obtenido después de tratamiento usual es -
purificado en presencia de 120 g de gel de sílice con un gradiente -
de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 510
mg de 21-butiriloxi-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-
5 3,20-diona. Punto de fusión 163 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 23.

Análogamente al ejemplo 16 se hacen reaccionar 1,3 g de -
11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona en 15
ml de piridina con 8 ml de anhídrido de ácido n-valérico. El rendi-
10 miento bruto de 2,5 g es purificado en presencia de 200 g de gel de
sílice con el gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de -
acetona). Se aíslan 535 mg de 11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-21-vale-
riloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 147 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 24.

15 1,6 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-
3,20-diona en 30 ml de piridina son agitados durante 1,5 horas a la
temperatura ambiente con 15 ml de anhídrido de ácido caproico. Tras
precipitación con hielo/agua y tratamiento usual se aíslan 3,1 g de
producto bruto, que son cromatografiados en presencia de 300 g de gel
20 de sílice con un gradiente de cloruro de metileno/acetona (0-12 % de
acetona). Rendimiento: 1,23 g de 21-hexanoiloxi-11 β -hidroxi-17 α -pro-
pioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 162 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 25.

Se agitan durante la noche a la temperatura ambiente 1,5g
25 de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona -

bruta en 15 ml de piridina y 10 ml de anhídrido de ácido enántico. -
Tras tratamiento usual se elimina el ácido enántico en exceso median
te destilación con vapor de agua. El producto bruto es cromatografía
do en presencia de 300 g de gel de sílice con un gradiente de cloru
5 ro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Se aíslan 680 mg de 21-
heptanoiloxi-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20- -
diona.

Ejemplo 26.

1,9 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4,8-pregna
10 trien-3,20-diona bruta son hechos reaccionar análogamente al ejemplo
17 con anhídrido de ácido trimetilacético. El producto bruto es crom
matografiado en presencia de 400 g de gel de sílice con el gradiente
de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 620
mg de 11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-21-trimetilacetoxi-1,4,8-pregna
15 trien-3,20-diona.

Ejemplo 27.

1,4 g de 17 α -butiriloxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-
3,20-diona bruta son hechos reaccionar con anhídrido de ácido acéti
co análogamente al ejemplo 15. Se cromatografía el producto bruto en
20 presencia de 250 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de -
metileno-acetona (0-12 % de acetona) y se obtienen 785 mg de 21-aceto
xi-17 α -butiriloxi-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

Ejemplo 28.

Se hacen reaccionar 1,2 g de 17 α -butiriloxi-11 β ,21-dihi
25 droxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona, análogamente al ejemplo 26, con

anhídrido de ácido trimetilacético. La purificación se efectúa en presencia de 200 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 345 mg de 17 α -butiriloxi-11 β -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

5 Ejemplo 29.

Análogamente al ejemplo 24 se hacen reaccionar 900 mg de 17 α -butiriloxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona y anhídrido de ácido caproico. Se cromatografía el producto bruto en presencia de 150 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona) y se aíslan 410 mg de 17 α -butiriloxi-21-hexanoiloxi-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

10

Ejemplo 30.

Se hacen reaccionar, análogamente al ejemplo 21, 1,1 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -valeriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta con anhídrido de ácido propiónico, y el producto bruto se purifica en presencia de 160 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 562 mg de 11 β -hidroxi-21-propioniloxi-17 α -valeriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

15

Ejemplo 31.

Se hace reaccionar, análogamente al ejemplo 23, 1 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -valeriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta con anhídrido de ácido valérico. El producto bruto es purificado en presencia de 160 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Se obtienen 490 mg de 11 β -hidroxi-17 α ,21-divaleriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

20

25

Ejemplo 32.

4 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregna
dien-3,20-diona en 80 ml de hexametiltriamida de ácido fosfórico son
agitados a 80°C durante 3,5 horas con 4 g de cloruro de litio. Tras
5 precipitar con hielo/agua y tratar de modo usual, se obtienen 3,2 g
de producto bruto, a partir del cual se cromatografía 2,2 g en pre-
sencia de 250 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de meti-
leno-acetona (0-20 % de acetona). Rendimiento: 630 mg de 17 α -benzoil-
oxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión:
10 198°C (con descomposición).

Ejemplo 33.

1 g de 17 α -benzoiloxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-
3,20-diona bruta es acetilado análogamente al ejemplo 15, y el pro-
ducto bruto es purificado en presencia de 120 g de gel de sílice con
un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Ren-
15 dimiento: 672 g de 21-acetoxi-17 α -benzoiloxi-11 β -hidroxi-1,4,8-pregna-
trien-3,20-diona. Punto de fusión: 215°C (con descomposición).

Ejemplo 34.

Análogamente al ejemplo 17 se hacen reaccionar 1,2 g de -
20 17 α -benzoiloxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta -
con anhídrido de ácido trimetilacético. El producto bruto es purifi-
cado en presencia de 160 g de gel de sílice con un gradiente de clo-
ruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 743 mg de
17 α -benzoiloxi-11 β -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-
25 - diona. Punto de fusión 135°C.

Ejemplo 35.

Se llevan a reacción 1,3 g de 17 α -benzoiloxi-11 β ,21-dihidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona bruta, análogamente al ejemplo -
24, con anhídrido de ácido caproico. El producto bruto es cromatogra
5 ficado en presencia de 120 g de gel de sílice con un gradiente de -
cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Se aíslan 790 mg de
17 α -benzoiloxi-21-hexanoiloxi-11 β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20- -
diona.

Ejemplo 36.

10 En las condiciones del ejemplo 8 se oxidan 700 mg de 17 α -
acetoxi-11 β -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.
El producto bruto es cromatografiado en presencia de 120 g de gel de
sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de ace
15 tona). Se obtienen 384 mg de 17 α -acetoxi-21-trimetilacetoxi-1,4,8- -
pregnatrien-3,11,20-triona.

Ejemplo 37.

Se oxidan, análogamente al ejemplo 8, 850 mg de 11 β -hidro
xi-17 α ,21-dipropioniloxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona con trióxido -
de cromo. La purificación del producto bruto se efectúa en presencia
20 de 120 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-ace
tona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 565 mg de 17 α ,21-dipropionil
oxi-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-triona.

Ejemplo 38.

900 mg de 17 α -butiriloxi-21-hexanoiloxi-11 β -hidroxi-1,4,8-
25 pregnatrien-3,20-diona son oxidados análogamente al ejemplo 8. El pro

ducto bruto es cromatografiado en presencia de 120 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Se aíslan 715 mg de 17α -butiriloxi-1,4,8-pregnatrien-3,11-20-triona.

5 Ejemplo 39.

1 g de 21-acetoxi- 17α -benzoiloxi- 11β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona es oxidado análogamente al ejemplo 8. Tras la purificación en presencia de 120 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona) se aíslan 840 mg de 21-acetoxi- 17α -benzoiloxi-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-triona, que son
10 recristalizados en acetona/hexano. Punto de fusión 249°C (con descomposición).

Ejemplo 40.

a) Se hacen reaccionar 5 g de 17α -benzoiloxi- 9α -cloro- 11β -fluor-21-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, análogamente al ejemplo 15, con anhídrido de ácido acético. El producto bruto es purificado en presencia de 500 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-40 % de acetato de etilo). Se aíslan 4,9 g de 21-acetoxi- 17α -benzoiloxi- 9α -cloro- 11β -fluor-1,4-pregnadien-3,20-
15 diona.

b) 700 mg del acetato antes mencionado son agitados a una temperatura del baño de 40-50°C durante 17 horas en 14 ml de hexametil-triamida de ácido fosfórico con 700 mg de cloruro de litio. Tras precipitación con hielo/agua y tratamiento usual se aíslan 750 mg de
20 producto bruto, que son purificados en presencia de 120 g de gel de

sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-40 % de acetato de etilo). Rendimiento: 370 mg de 21-acetoxi-17 α -benzoiloxi-11 β -fluor-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 236 $^{\circ}$ C (con descomposición).

5 Ejemplo 41.

a) Análogamente al ejemplo 17 se hacen reaccionar 2 g de 17 α -benzopiloxi-9 α -cloro-11 β -fluor-1,4-pregnadien-3,20-diona con anhídrido de ácido trimetilacético. La purificación del producto se efectúa en presencia de 250 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-40 % de acetato de etilo). Se aíslan 1,72 g -
10 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β -fluor-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

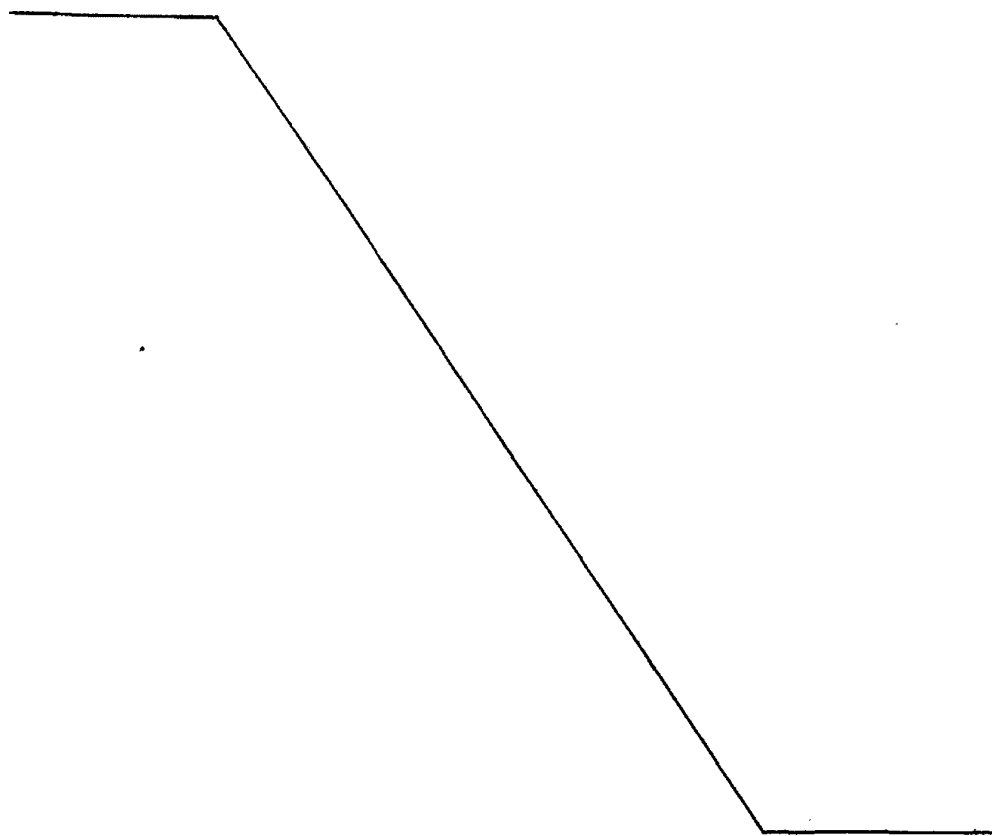
b) 1,5 g de trimetilacetato son tratados análogamente al ejemplo 40 con cloruro de litio, y el producto bruto es purificado -
15 en presencia de 160 g de gel de sílice con un gradiente de hexano-acetato de etilo (0-40 % de acetato de etilo). Rendimiento: 780 mg de 17 α -benzoiloxi-11 β -fluor-21-trimetilacetoxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona.

Ejemplo 42.

20 a) 10 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 150 ml de piridina son agitados a la temperatura ambiente durante 144 horas con 14,2 g de ácido β -benzoilpropiónico y 6,85 g de dicitclohexilcarbodiimida. Tras tratamiento usual, el producto bruto obtenido es purificado en presencia de 2,3 g de -
25 gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-20 %

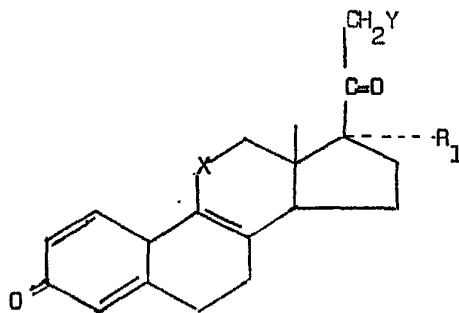
de acetona). Rendimiento 3,7 g de 17α -benzoiloxi-21-(2-benzoilpropioniloxi)- 9α -cloro- 11β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión 199°C .

5 b) 3,7 g del compuesto antes mencionado en 74 ml de hexametil-triamida de ácido fosfórico son agitados a 80°C durante 6,5 - horas con 3,7 g de cloruro de litio. Después del tratamiento usual - se aíslan 3,2 g del producto bruto, que es cromatografiado en presencia de 300 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Rendimiento: 831 mg de 17α -benzoiloxi-10 21-(2-benzoilpropioniloxi)- 11β -hidroxi-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona. Punto de fusión $203,5^{\circ}\text{C}$.

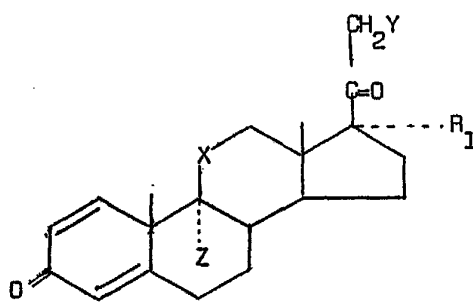


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos corticoides de la fórmula general I



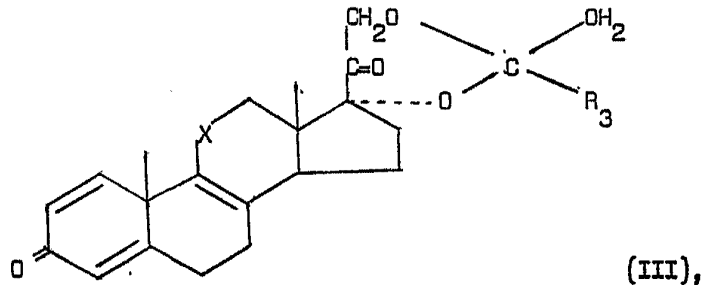
5 en donde X significa un grupo β -hidroximetileno, un grupo β -fluorometileno o un grupo carbonilo; Y significa un átomo de fluor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo o un grupo aciloxi con 1 a 10 átomos de carbono; y R_1 significa un grupo aciloxi con 1 a 10 átomos de carbono, caracterizado porque, a) se separa halogenuro de hidrógeno a -
10 partir de un corticoide de la fórmula general II



Handwritten mark

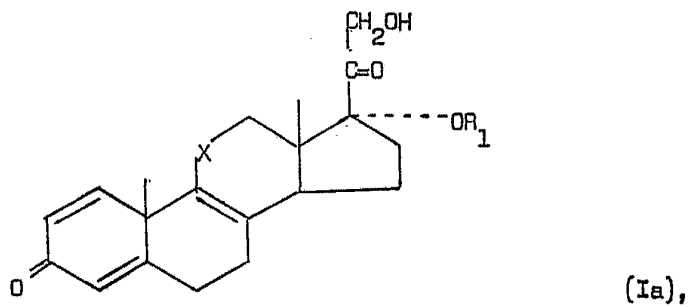
en donde X, Y y R₁ poseen los significados antes mencionados y Z re-
presenta un átomo de cloro o bromo, o b) para la preparación de cor-
ticoides de la fórmula general I en que Y tiene el significado de un
grupo hidroxilo, se desdobla por hidrólisis un ortoéster de la fórmula

5 general III



en donde Z posee el significado antes mencionado, R₂ representa un -
grupo alcoholilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y el radical R₃
representa el radical hidrocarbonado del grupo aciloxi R₁, o c) para

10 la preparación de corticoides de la fórmula general I en que Y tiene
el significado de un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo -
acilo, se esterifica el grupo 21-hidroxi de un corticoide de la fór-
mula general Ia



en donde X y R₁ poseen los significados antes mencionados, o se le in
tercambia por fluor o cloro, y en caso deseado se oxida un grupo -
β-hidroxi-metileno X presente para formar el grupo carbonilo.

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS GORTOGOI
5 DES".

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

Madrid, 4 OCT. 1977
CARLOS FERNANDEZ CANDELAN
D. P.

de