

20 nov. 1978 (10) ES (11) (21)

NUMERO	465.198	(10) A1
FECHA DE PRESENTACION	19-12-77	



ESPAÑA

Concedida el Registro de acuerdo con lo que se indica en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
753.256	22-12-76	EE.UU.
753.257	22-12-76	" "
848.856	7-11-77	" "
51805/77	13-12-77	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E075//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,20-DIOXO-7 α -HALO-4--PREGNENOS Y -1,4-PREGNADIENOS"

(71) SOLICITANTE (S)

SCHERICO LTD. Case 2129X-21
Spain

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

(72) INVENTOR (ES)

Michael J. Green, Ho-Jane Shue, Elliot L. Shapiro y Margaret A. Gentles

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.395)

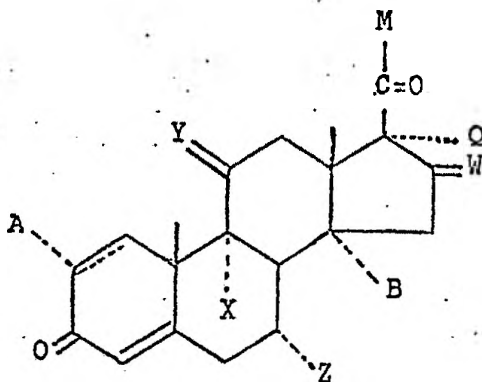
1

Esta invención se refiere a nuevos esteroides de la serie del pregnano que tienen propiedades farmacológicas valiosas, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5

De acuerdo con la invención, se proporcionan 3,20-dioxo-7 α '-halo-4-pregnenos y -1,4-pregnadienos de la fórmula

10



(I)

15

en la que la línea de trazos en las posiciones 1,2 indica un enlace simple 1,2 ó un doble enlace 1,2;

20

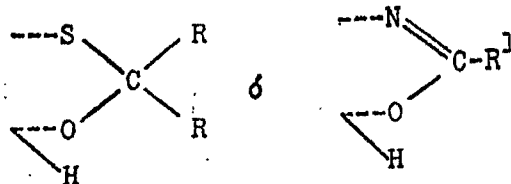
W es un grupo (H,H), (H, alcoholo inferior), (H, α -OV¹) ó -CHT, en el que V¹ es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de ácido retinoico o de un ácido carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, y T es un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro o un grupo alcoholo inferior;

25

Q es un átomo de cloro o de bromo o un grupo OV en el que V es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de un ácido

1 carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, o bien, con tal que W sea un grupo (H,H) ó (H, alcoholo inferior), Q puede ser también un átomo de hidrógeno; ó Q y W, tomados juntos, son un grupo alcoholideno inferior-dioxi, cicloalcoholidendioxi ó aralcoholidendioxi en
 5 la posición 16 α , 17 α junto con un átomo de hidrógeno en la posición 16 β ó un grupo

10



15

donde R es un grupo alcoholo inferior y R¹ es un grupo alcoholo inferior o fenilo; B es un átomo de hidrógeno o bien, junto con Q, es un grupo alcoholideno inferior-dioxi en posición 14 α , 17 α ;

20

M es un grupo -CHO o un grupo tal en la forma de un acetal, hemiacetal o acilal, -CH₃, -COOR³, -CH₂Hal ó -CH₂OV², donde R³ es un grupo hidrocarbilo que tiene hasta 12 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno que tiene un peso atómico menor que 100, y V² es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de ácido retinoico, de un ácido carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono o de ácido fosfórico, que puede estar en la forma de una mono- ó disal de metal
 25 alcalino o alcalinotérreo; o bien OV² junto con Q es un

1 grupo alcoholidendioxi, cicloalcoholidendioxi, aralcoholi-
dendioxi, alcoholortocancato ó alcoholortoarilcarboxila-
to; ó, con la condición de que Q sea un grupo O-acilo, M
5 puede ser también un grupo $-OR^2$ en el que R^2 es un grupo
alcoholo inferior o haloalcoholo inferior;

X es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno que tiene
un peso atómico menor que 100;

Y es un átomo de oxígeno o un grupo $(H, \beta -OH)$ ó $(H, \beta -COH)$,
o bien, con la condición de que X sea cloro o bromo, Y pue
10 de ser también un grupo $(H, \beta -halógeno)$, teniendo dicho
halógeno un peso atómico menor que 100 y siendo al menos
tan electronegativo como X, o bien, con la condición de
que X sea hidrógeno, Y puede ser también un grupo (H,H) ;

A, que se encuentra en la posición α en los 4-pregnenos,
15 es un átomo de hidrógeno o, con la condición de que Y sea
 $(H, \beta -OH)$, A puede ser también un átomo de cloro o de
flúor o un grupo metilo;

y Z es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;

y, cuando W es (H,H) , los análogos D-homo de aquéllos.

20 Los grupos hidrocarburo en el sustituyente R^3
pueden ser, por ejemplo, grupos alifáticos que tienen has-
ta 12 átomos de carbono que incluyen grupos alcoholo de ca-
dena recta y de cadena ramificada, especialmente grupos al-
coholo inferior, y grupos cicloalifáticos que puede ser
25 saturados o insaturados, o sustituidos o insustituidos, y

1 grupos arilo, aralcoholo, y alcarilo. Sin embargo, se pre-
fieren grupos alcoholo que tienen hasta 4 átomos de carbo-
no. Grupos alifáticos insaturados típicos son vinilo, pro-
penilo, propinilo, y butenilo; grupos cicloalcoholo típi-
5 cos son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopen-
tenilo, y p-diciclohexilo; grupos arilo típicos son feni-
lo, α -naftilo, y p-difenilo; grupos alcarilo típicos son
tolilo, xililo, y simdietilfenilo; y grupos aralcoholo tí-
picos son bencilo y fenetilo.

10 Los grupos alcoholo inferior incluidos dentro de
las definiciones de W, T, R, R^1 , R^2 y R^3 tienen hasta 6
átomos de carbono, y así incluyen grupos pentilo y hexilo,
pero preferiblemente tienen hasta 4 átomos de carbono, p.
ej. dichos grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
15 n-butilo, sec-butilo, ó terc.butilo,

Los radicales acilo de los ácidos carboxílicos
que tienen hasta 12 átomos de carbono incluidos en V, V^1 y
 V^2 pueden ser saturados, insaturados, de cadena recta o de
cadena ramificada, alifáticos, cíclicos, cíclico-alifáti-
20 cos, aromáticos, aromático-heterocíclicos, aril-alifáticos,
o alcohol-aromáticos, y pueden estar sustituidos por uno o
más grupos hidroxil o por grupos alcoxi que contienen de 1
a 5 átomos de carbono o por átomos de halógeno. Grupos és-
ter típicos de los 7-halo-3,20-dioxo-1,4-pregnadienos de
25 la presente invención son, por tanto, los derivados de áci-

1 dos hidrocarbilarboxílicos tales como ácidos alcanicos
ilustrados por los ejemplos de los ácidos fórmico, trime-
tilacético, isobutírico, isovalérico, enántico, cáprico,
ciclopentilpropiónico, undecílico, láurico y adamantanocar-
5 boxílico; ácidos alcanicos sustituidos tales como ácidos
fenoxiacético, trifluoroacético y β -cloro-propiónico;
ácidos aromáticos y aromáticos sustituidos, especialmente
ácidos benzoicos sustituidos por un átomo de halógeno o un
grupo metoxi, tales como los ácidos benzoico, toluico, p-
10 -clorobenzoico, p-fluorobenzoico, p-metoxibenzoico, y 3,5-
-dimetilbenzoico; ácidos aromático-heterocíclicos, en par-
ticular ácido isonicotínico; ácidos aril-alcanicos tales
como ácidos fenilacético, fenilpropiónico, y β -benzoilami-
noisobutírico; ácidos insaturados tales como los ácidos
15 acrílico y sórbico; y ácidos dibásicos tales como los áci-
dos succínico, tartárico y ftálico.

Los grupos acilo preferidos son los derivados de
ácidos alcanicos inferiores que tienen hasta 8 átomos de
carbono, en particular de los ácidos acético, propiónico,
20 butírico, valérico, caprílico, caproico y terc.butilacético,
y de ácido benzoico o de los ácidos benzoicos sustituidos
arriba mencionados, y en particular los derivados de los áci-
dos propiónico, n-butírico y benzoico.

25 X es preferiblemente un átomo de flúor o especial-
mente un átomo de hidrógeno, y Z es preferiblemente un áto-

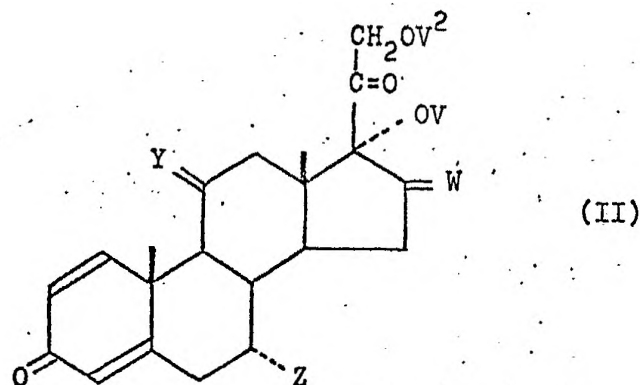
1 mo de cloro o de bromo.

Los grupos alcoholideno ó alcoholidendioxi representados por =CHT, por W y Q juntos, por B y Q juntos, o por OV² y Q juntos tienen preferiblemente hasta 4 átomos de carbono y por tanto incluyen metileno, etilideno, n-propilideno, isopropilideno, n-butilideno, y sec.butilideno y sus correspondientes derivados dioxi, W es, muy preferiblemente, un grupo metileno o el grupo (H,CH₃), especialmente (H, α-CH₃).

10 Y es, lo más preferiblemente, un átomo de oxígeno o el grupo (H, β-OH).

Un grupo particularmente preferido de 1,4-pregna dienos de acuerdo con la invención tiene la fórmula

15



20

donde Z es un átomo de cloro o de bromo,

W es un grupo metileno o el grupo (H,CH₃),

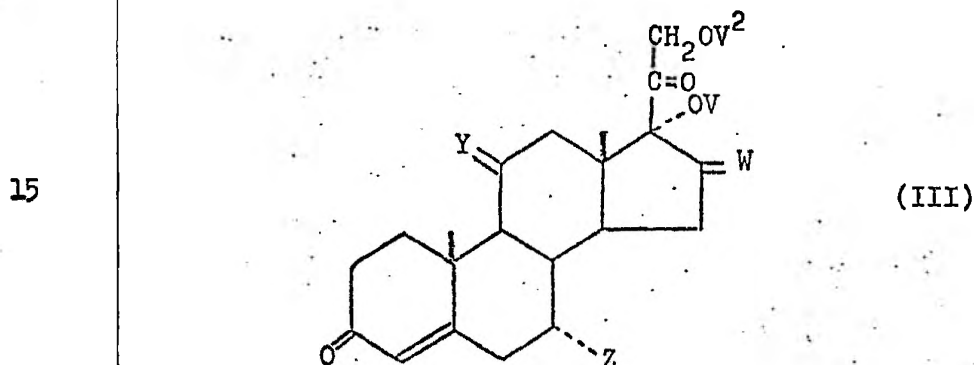
25

Y es un átomo de oxígeno o el grupo (H, β-OH), y

1 V y V², que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o radicales acilo de ácidos hidrocarbilarboxílicos que tienen hasta 12, especialmente hasta 8, átomos de carbono.

5 La línea de trazos en las posiciones 1,2 representa preferiblemente un doble enlace 1,2, dado que los 1,4-pregnadienos son en general mucho más estables y más fáciles de preparar que los 4-pregnenos.

10 Un grupo preferido de 3,20-dioxo-7 α -halo-4-pregnenos de acuerdo con la invención puede representarse por la fórmula



20 en la que Z es un átomo de yodo o (preferiblemente) un átomo de cloro o de bromo;

Y es un átomo de oxígeno o el grupo (H, β -OH);

W es un grupo metileno o el grupo (H, CH₃) ó (H,H), y

25 V y V², que pueden ser iguales o diferentes, son

1 átomos de hidrógeno o radicales acilo de ácidos hidrocar-
biloarboxílicos que tienen hasta 12 (preferiblemente hasta
8) átomos de carbono. En particular, V y V² en las Fórmu-
las II y III pueden ser cualquiera de los grupos acilo de-
5 finidos anteriormente en esta memoria.

Un compuesto particularmente preferido de este grupo es 7 α -cloro-4-pregнено-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17,21-dipropionato.

10 Los 7 α -halo-3,20-dioxo-4-pregnenos y -1,4-preg-
nadienos de la fórmula I son usualmente sólidos cristali-
nos de color blanco o blanquecino, los cuales son insolu-
bles en agua (con la excepción de las sales de metales al-
calinos de sus ésteres tales como los ésteres hemisuccina-
to y fosfato) y solubles en la mayoría de los disolventes
15 orgánicos, particularmente en acetona, dioxano, dimetilfor-
mamida y sulfóxido de dimetilo, aunque de solubilidad limi-
tada en disolventes no polares tales como dialcoholéteres
y alcanos.

20 Los 7 α -halo-1,4-pregnadienos se guardan prefe-
riblemente por debajo de la temperatura ambiente (p. ej.
a 0° a 5°C) cuando se almacenan durante períodos de tiempo
largos para minimizar la descomposición a los correspondien-
tes 1,4,6-pregnatrienos (a partir de los cuales pueden pre-
pararse aquéllos usualmente). Para almacenamiento a corto
25 plazo, los derivados clorados en 7 α son relativamente es-

tables hasta 100°C; en cambio, los derivados bromados en 7 α deben guardarse por debajo de 55°C.

Los 7 α -halo-3,20-dioxo-4-pregnenos se almacenan preferiblemente en un recipiente abierto en una cámara a presión reducida y a temperaturas moderadas (p.ej. de 0° a 40°C) para minimizar la descomposición a los correspondientes 4,6-pregnadienos (a partir de los cuales pueden prepararse aquéllos usualmente) con desprendimiento de haluro de hidrógeno.

En general, los 3,20-dioxo-7 α -halo-1,4-pregnadienos de fórmula I, particularmente aquéllos en los que V es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo o en los que OV y Q son, juntos, un grupo 17 α ,21-alcoholidendioxi, exhiben actividad corticoide. Aquéllos que tienen halógenos en los dos carbonos C-9 y C-11, o una función oxígeno en C-11 y un halógeno o hidrógeno en C-9, poseen actividad glucocorticoide y son particularmente valiosos como agentes anti-inflamatorios. Los agentes anti-inflamatorios preferidos, particularmente para administración tópica, son 3,20-dioxo-7 α -halo-1,4-pregnadieno-17 α ,21-dioles y especialmente -11 β ,17 α ,21-trioles de la fórmula II anterior y sus ésteres.

Los compuestos bromados en 7 α y clorados en 7 α de la fórmula I que tienen una cadena lateral cortical en C-17 (esto es, los compuestos de la fórmula I en la que M es CH₂OV² y Q es OV) y derivados éster de los mismos, par-

1 particularmente los compuestos insustituídos en C-2, C-9 y
C-14, son especialmente útiles como agentes anti-inflamato-
rios tópicos; y en particular, los compuestos que están
5 sustituidos en C-16 por un grupo alcoholo inferior (pefe-
riblemente un grupo metilo en posición 16 y especialmente
un grupo metilo en posición 16) o por un grupo metileno en
posición 16, exhiben una actividad tópica anti-inflamato-
ria excelente que es en general superior a la actividad
10 anti-inflamatoria tópica de los correspondientes análogos
insustituídos en 7. Así, compuestos particularmente valio-
sos de esta invención incluyen 7 α -halo-3,20-dioxo-1,4-pre-
nadienos de la fórmula II definidos arriba, en los que Y
es el grupo (H, β -OH),

15 Los compuestos de la fórmula II en los que Y es
el grupo (H, β -OH) y V es un átomo de hidrógeno y en par-
ticular aquéllos en los que V² es también un átomo de hi-
drógeno son valiosos principalmente como compuestos inter-
medios en la preparación de los derivados monoésteres en
la posición 17 y diésteres en las posiciones 17,21 preferi-
20 dos.

Los derivados 17,21-desoxi-, 17-hidroxi-21-desoxi-
y 17-aciloxi-21-desoxi- de la fórmula I exhiben actividad
anti-inflamatoria, pero son más valiosos como agentes pro-
gestativos.

25 Agentes anti-inflamatorios tópicos particularmen-

1 te útiles de fórmula II son aquéllos en los que V y V² son
radicales acilo de ácidos hidrocarbilarboxílicos que tie-
nen hasta 8 átomos de carbono, particularmente los deriva-
dos 17-propionato, 17-n-butirato y 17-benzoato que exhiben
5 una alta actividad anti-inflamatoria tópica con efectos cor-
ticoides sistémicos muy bajos. Se ha descubierto que, cuan-
do los compuestos de fórmula II se administran tópicamente
o sistémicamente, el efecto anti-inflamatorio tópico de
los compuestos depende mucho más de la naturaleza del grupo
10 éster en C-17 que del grupo éster en C-21, y en particular
que la actividad anti-inflamatoria tópica de un 17-propiona-
to-21-éster de fórmula II es en gran proporción independien-
te de la naturaleza del grupo éster en C-21. Los derivados
de 16 α -metil-17-mono- y 17,21-diacilo de fórmula II son
15 sumamente valiosos, ya que su actividad tópica está nota-
blemente aumentada por encima de la de los correspondientes
compuestos insustituídos en 7.

La excelente actividad tópica de los 3,20-dioxo-
-7 α -halo-1,4-pregnadienos preferidos de fórmula II, parti-
20 cularmente de los derivados metilados en 16 α , puede demos-
trarse por ensayos farmacológicos realizados con animales.
Así, por ejemplo, cuando se ensaya tópicamente en ratones
por una modificación del ensayo del edema de oído inducido
por el aceite de crotón (G. Tonelli y otros, Endocrinology
25 77: 625-634 (1965)), el 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregna-

1 dieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato
exhibe aproximadamente una actividad tópica doble, pero sólo
lo una fracción del efecto sistémico que el dipropionato de
betametasona (9 α -fluoro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
5 17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato), Adicionalmen-
te, cuando se ensaya en ratones por una modificación del
ensayo de atrofia de la piel (E.G. Weirich, y J. Longauer,
Res. Exp. Med. 163, 229 (1974)), este compuesto bromado
en 7 α de la presente invención exhibe una potencia de atro-
10 fia de la piel acusadamente inferior que el dipropionato de
betametasona. Además, el 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregna-
dieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato
muestra una gran separación entre los efectos locales y
sistémicos cuando se inyecta localmente en la rata y tiene
15 una actividad glucocorticoide muy baja cuando se administra
oralmente tanto a ratones como a ratas.

De manera similar, cuando se ensayan de acuerdo
con los ensayos arriba descritos en animales, otros 7 α -ha-
lo-1,4-pregnadienos de fórmula II, p.ej. 7 α -cloro- y 7 α -
20 bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17,21-dipropionato, exhiben una actividad anti-infla-
matoria tópica elevada unida a bajos efectos sistémicos si-
guientes a la aplicación tópica, y escasa atrofia de la
piel así como actividad glucocorticoide por las vías paren-
25 teral y oral.

1 / Los compuestos preferidos de la fórmula II incluyen:

5 el 21-acetato, 21-propionato, 21-n-butirato, 21-isobutirato y 21-valerato de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17-propionato;

el 21-acetato, 21-propionato y 21-n-butirato de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17-n-butirato;

10 y el 21-acetato, 21-propionato, 21-n-butirato y 21-benzoato de 7 α -fluoro-, 7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17-benzoato.

15 En particular, el 7 α -cloro- y el 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17, 21-dipropionato y el 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17-benzoato-21-acetato son especialmente valiosos, ya que los mismos tienen una actividad anti-inflamatoria tópica alta unida a bajos efectos sistémicos consecutivos a la aplicación tópica, y baja actividad de atrofia de la piel así como actividad glucocorticoide por las vías parenteral y oral.

20 Otros compuestos valiosos de la fórmula II incluyen:

25 7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-

- 1 -11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17-valerato-21-acetato;
7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-
- 5 -11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17-isobutirato-21-acetato;
7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadie-
no-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona y sus derivados 21-acetato,
21-benzoato, 21-pivalato, 17-propionato y 17-valerato;
los epímeros metilados en 16 β de estos derivados
metilados en 16 α tales como el 21-acetato, el 17,21-dipro-
pionato, el 17-propionato-21-n-butirato, el 17-propionato-
- 10 -21-acetato y el 17-benzoato-21-acetato de 7 α -cloro- y
7 α -bromo-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-
-3,20-diona;
y derivados metilenados en 16 tales como 7 α -clo-
ro-16-metileno-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-dio-
- 15 na-17,21-dipropionato.
La invención incluye también 7 α -halo-3,20-dioxo-
-1,4-pregnadienos de fórmula I tales como:
derivados halogenados en 9 α de los compuestos de
fórmula II, particularmente sus derivados fluorados en 9 α
y clorados en 9 α ;
- 20 9 α , 11 β -dihalo- pregnadienos de fórmula I tales
como 7 α , 9 α , 11 β -tricloro-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-
-3,20-diona-21-acetato y en particular 7 α , 9 α , 11 β -triclo-
ro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona-17,21-
- 25 -dipropionato;

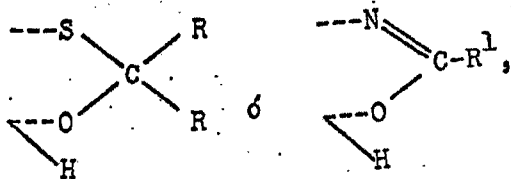
1 / 21-halo-21-desoxi-pregnadienos tales como 7 α ,21-
 -dicloro-16 α - y 16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-
 -3,20-diona-17-dipropionato, y 7 α ,21-dicloro-1,4-pregna-
 dieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-dipropionato y su aná-
 5 logo bromado en 7 α ;

21-desoxi-pregnadienos tales como 7 α -cloro- y
 7 α -bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-
 -propionato, y 7 α -cloro-, 7 α -bromo- y 7 α -yodo-1,4-preg-
 nadien-17 α -ol-3,20-diona y su 17-acetato y 17-propionato;

10 16 α -hidroxi-pregnadienos y sus derivados éster
 tales como 7 α -cloro- y 7 α -bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,
 17 α ,21-tetrol-3,20-diona y sus 17-propionatos, 16,21-di-
 acetato-17-propionatos, 17-benzoatos, 17-benzoato-21-ace-
 tatos y 16 α ,17 α -metilortobenzoato-21-acetatos;

15 compuestos de alcoholideno inferior-dioxi en po-
 sición 16 α ,17 α , especialmente 7 α -bromo-16 α ,17 α -iso-
 propilidendioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-
 -acetato;

20 compuestos en los que Q y W representan juntos
 el grupo



25

1 esto es, pregnadieno[17,16 α -d]7-1',3'-oxatiolanos y 5' β
 H-pregnadieno[17,16-d]oxazoles respectivamente, siendo R
 y R¹ preferiblemente grupos metilo como en 7 α -cloro- y
 5 7 α -bromo-11 β -hidroxi-2',2'-dimetil-1,4-pregnadieno[17,
 16 α -d]7-1',3'-oxatiolano-3,20-diona y sus derivados clora-
 dos en 9 α , y 7 α -cloro- y 7 α -bromo-11 β ,21-dihidroxi-2'-
 -metil-5' β H-1,4-pregnadieno[17,16 α -d]oxazol-3,20-diona-
 -21-acetato;

20-carboxilato-pregnadienos tales como 7 α -cloro-
 10 -11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oato
 de n-butilo, 2,7 α -dicloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -me-
 til-1,4-pregnadien-21-oato de propilo, y sus análogos bro-
 mados en 7 α ;

20-alcoxi- y 20-haloalcoxi-21-nor-pregnadienos
 15 (los cuales pueden denominarse también androstadieno -17 β -
 -carboxilatos de alcohol) tales como 7 α -cloro-16 β -metil-
 20-clorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α , diol-3,20-
 -diona-17-propionato, 7 α -cloro-16-metileno-20-fluorometoxi-
 -21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propio-
 20 nato, 7 α -cloro-16 β -metil-20-metoxi-21-nor-1,4-pregnadien-
 -11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato, y sus correspon-
 dientes derivados bromados en 7 α ;

21-oxo-pregnadienos y sus derivados, p.ej. aceta-
 les, hemiacetales y acilales de los mismos, tales como 2,7 α -
 25 -dicloro-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -

1 diol-3,20,21-triona y su 21-metilhemiacetal, 7 α -cloro-9 α -
-fluoro-16 α -metil-21,21-diacetoxi-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α -diol-3,20-diona-17-propionato, 7 α -cloro-9 α -fluoro-
16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α -diol-3,20,21-triona y
5 sus 21-etilencetal y 21,21-dimetilacetal, y sus correspon-
dientes derivados bromados en 7 α ;

D-homo-pregnadienos tales como 7 α -cloro- y 7 α -bromo
-D-homo-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17,21-
-di-n-butirato;

10 y derivados fluorados en 7 α y yodados en 7 α tales
como 7 α , 9 α -difluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α , 21-triol-3,20-diona-21-acetato y su 17-benzoato, 7 α -
fluoro-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-21-
-acetato y sus 17-n-butirato y 17-benzoato, y sus derivados
15 metilados en 16 α ; 7 α -yodo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11
 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona, su 21-acetato y su 17,21-
dipropionato, sus epímeros metilados en 16 α , y todos sus
derivados fluorados en 9 α .

Otro grupo preferido de compuestos de esta invención
20 comprende los derivados de función oxo en la posición
11 de la fórmula I que poseen una actividad anti-infla-
matoria pero que se utilizan más frecuentemente como
compuestos intermedios en la preparación de los correspon-
dientes derivados hidroxilados en 11 β de acuerdo con pro-
25 cedimientos que se describen más adelante en esta memoria.

1 Derivados particularmente valiosos de función oxo en la posición 11 son los compuestos de fórmula II definidos arriba en los que Y es un átomo de oxígeno.

5 Compuestos preferidos de fórmula III incluyen el 21-acetato, 21-propionato, 21-n-butirato, 21-isobutirato y 21-valerato de 7 α -cloro-16 α -metil-4-pregneno-11 β , 17 α -21-triol-3,20-diona-17-propionato, y el 21-acetato, 21-propionato, 21-n-butirato y 21-isobutirato de 7 α -bromo-16 α -metil-4-pregneno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17-propionato;

10 el 21-acetato, 21-propionato, y 21-n-butirato de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-4-pregneno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17-n-butirato;

15 y el 21-acetato, 21-propionato, 21-n-butirato y 21-benzoato de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-4-pregneno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17-benzoato.

Otros compuestos de fórmula III incluyen:

20 7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 α -metil-4-pregneno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona, sus 17-valerato-21-acetato, 17-isobutirato-21-acetato, 21-acetato, 21-benzoato, 21-pivalato, 17-propionato y 17-valerato;

25 sus epímeros metilados en 16 α tales como el 21-acetato, el 17,21-dipropionato, el 17-propionato-21-n-butirato, el 17-propionato-21-acetato y el 17-benzoato-21-acetato de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-16 β -metil-4-pregneno-

1 -11 β ,17 α -21-triol-3,20-diona;

derivados metilenados en 16 tales como 7 α -cloro-16-metileno-4-pregнено-11 β ,17 α -21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato;

5 y análogos insustituídos en 16 de los derivados antes mencionados sustituidos en 16, p.ej. 7 α -cloro-4-pregнено-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

10 Los 7 α -halo-3,20-dioxo-4-pregnenos de fórmula III exhiben también actividad anti-inflamatoria tópica y por ello son útiles en el tratamiento de dermatosis que respondan a los corticosteroides tales como las dermatitis por contacto y alérgicas y la psoriasis. Aquéllos se pueden aplicar tópicamente o localmente en cualquier forma farmacéutica convencional con la condición de que dicha forma

15 esté exenta de ácidos y bases.

P.A. Diassi y otros, J. Med. Chem., Vol. 10, 551 (1967), describen la 7 α -cloro-4-nor-progesterona, y afirman que la introducción del átomo de cloro en la posición 7 disminuye grandemente la actividad progestativa del precursor insustituído en 7. Adicionalmente, P.A. Diassi y otros, enseñan que no se ha publicado nunca la obtención de ninguna 7 α -cloro-4-deshidro-3-ona por oxidación de una 4-deshidro-3-ona con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en presencia de cloruro de hidrógeno (reduciéndose la quinona

20 simultáneamente al quinol correspondiente) o por adición

25

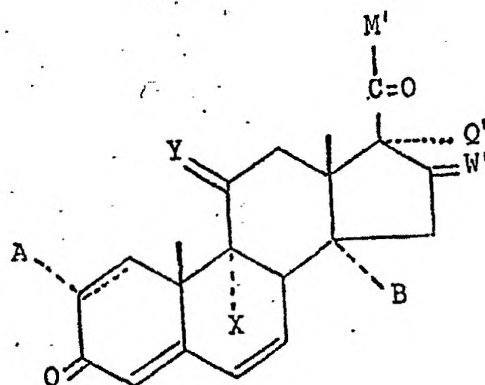
de cloruro de hidrógeno a 4,6-bis-deshidro-3-onas; postulan que pueden existir esteroides que tengan una estructura de $7\alpha'$ -cloro-4-deshidro-3-ona en la mezcla de reacción, pero que son inestables y se convierten en 4,6-bis-deshidro-3-onas cuando se intenta aislar dichas $7\alpha'$ -cloro-4-deshidro-3-onas y liberarlas de la quinona y el quinol.

Sin embargo, se ha descubierto ahora que se pueden aislar $7\alpha'$ -cloro-4-deshidro-3-onas sustancialmente puras y en particular exentas o prácticamente exentas de los correspondientes compuestos deshidrohalogenados en las posiciones 6,7, así como de quinona y quinol. Se ha descubierto también sorprendentemente que $7\alpha'$ -halo-4-pregnen-3,20-dionas y en particular $7\alpha'$ -halo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas son en general esteroides valiosos que tienen una valiosa actividad, tal como actividad corticoide.

De acuerdo con la invención, por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I definida arriba en la que Z es un átomo de cloro, bromo o yodo, con la condición de que Z no es un átomo de cloro cuando X es un átomo de halógeno, que comprende, como etapa principal de reacción, la adición de un haluro de hidrógeno seleccionado de entre cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno al doble enlace en la posición 6,7 de un compuesto de la fórmula

1

5



iv

10

en la que la línea de trazos, A, B, X e Y son como se ha definido arriba y W', Q' y M' son W, Q y M como se ha definido arriba,

15

o bien W' y Q' considerados juntos son un grupo 16 α ,17 α -alcoholortoalcanoato ó un grupo 16 α ,17 α -alcoholortoarilcarboxilato junto con un átomo de hidrógeno en la posición 16 β ,

20

o bien M' es el grupo $-\text{CH}_2\text{OV}^3$, y OV^3 y Q' junto con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo C_{20} son un grupo 17, 20; 20,21-bis-metilendioxi,

25

en presencia de un disolvente inerte;
con las condiciones de que
(i) cuando el haluro de hidrógeno es cloruro de hidrógeno, entonces X es un átomo de hidrógeno;
(ii) cuando Y es el grupo (H, β -OH) y el haluro de hidrógeno es bromuro de hidrógeno, entonces X es un

1 átomo de hidrógeno; y

(iii) cuando Y es el grupo (H, β -OH) y el haluro de hidrógeno es yoduro de hidrógeno, entonces X es un átomo de hidrógeno, de cloro o de flúor.

5 El haluro de hidrógeno debe utilizarse en una cantidad al menos equimolar con respecto al esteroide y preferiblemente en al menos un exceso 5 molar, p.ej. un exceso de 10 a 50 molar.

10 Para la obtención de un compuesto de la fórmula I, esta etapa principal puede ir seguida luego por al menos una de las etapas siguientes:

cuando W' y Q' considerados juntos son un grupo 16 α , 17 α -alcoholortoalcanoato o un grupo 16 α , 17 α -alcoholortoarilcarboxilato junto con un átomo de hidrógeno en la posición 16 β , el producto se hidroliza para dar un compuesto en el que Q es un grupo hidroxilo y W es el grupo (H, α -OH);

o bien, cuando OV³ y Q' junto con el átomo de oxígeno en el grupo carbonilo C₂₀ son un grupo 17 α , 20; 20, 21-bis-metilendioxi, el producto se hidroliza para dar un compuesto en el que OV³ y Q son grupos hidroxilo;

y/o, cuando Y es un átomo de oxígeno y, o bien (i) Z es un átomo de bromo y X es un átomo de halógeno, o bien

25 (ii) Z es un átomo de yodo y X es un átomo de

bromo,

y se requiere un compuesto en el que Y es el grupo (H, β -OH), este compuesto se prepara por reducción de un producto correspondiente en el que Y es un átomo de oxígeno;

y/o, cuando X es un átomo de hidrógeno, Y es el grupo (H, β -OH), y Z es un átomo de cloro o de bromo, se introduce un doble enlace en la posición 9(11) por deshidratación y el producto se somete a la adición de halógeno al doble enlace en posición 9(11) o de un átomo de cloro o de bromo en posición 9 α y de un grupo hidroxilo en posición 11 β al doble enlace 9(11);

y finalmente se aísla un compuesto de la fórmula I.

El producto inmediato de esta etapa principal y/o el compuesto de la fórmula I puede, si se desea, someterse a varias etapas de acabado en cualquier orden apropiado, las cuales pueden definirse más generalmente como sigue:

a) Hidrólisis de un grupo o grupos esterificantes en la posición 16 α , 17 α y/o 21 a hidroxilo;

b) hidrólisis de un grupo 17 α , 20; 20, 21-bis-metilendioxi a grupos 20-oxo-17 α -21-dihidroxilo, o de un 21-etilencetal a 21-oxo, o de un grupo 17 α , 21-alcoholidendioxi a grupos 17 α , 21-dihidroxilo;

- 1 c) esterificación de un grupo hidroxil en la posición 16 α , 17 α y/o 21;
- d) reducción de un grupo 11-oxo a un grupo 11 β hidroxil;
- 5 e) deshidratación en posición 9(11) de un 11 β -ol insustituido en 9 a un 4,9(11)-pregnadieno o a un 1,4,9(11)-pregnatrieno, excepto cuando Z es un átomo de yodo, seguida por adición de halógeno al doble enlace en 9(11);
- 10 o seguida por la adición de un átomo de cloro o de bromo y un grupo hidroxil al doble enlace en 9(11) con formación de un 9 α -cloro- ó 9 α -bromo-11 β -hidroxiesteroide;
- f) cloración o bromación en 17 α ;
- después de lo cual se aísla un compuesto de la fórmula I.
- 15

La etapa principal se lleva a cabo preferiblemente en condiciones anhidras, especialmente cuando el material de partida tiene un doble enlace en posición 1,2, para minimizar reacciones secundarias tales como hidrólisis de cualesquiera grupos éster presentes. Se emplean preferiblemente soluciones saturadas de haluro de hidrógeno en un disolvente anhidro para minimizar el tiempo de reacción.

20

Los disolventes orgánicos no reactivos adecuados para uso en este procedimiento son aquéllos en los que son

25

1 solubles el material de partida de la fórmula IV y el ha-
luro de hidrógeno. Por "no reactivo" se entiende cualquier
disolvente orgánico que no reaccione con el substrato es-
teroides o con el haluro de hidrógeno de tal modo que dé
5 lugar a reacciones secundarias en competencia. Así, en es-
te procedimiento, los disolventes que es preferible evitar
usualmente incluyen agua (que causará la hidrólisis de los
ésteres), alcoholes (que podrían ocasionar intercambio de
éster en condiciones ácidas), y nitrilos, p.ej. acetoni-
10 trilo (que formarían iminoésteres con los alcoholes este-
roidales).

Disolventes particularmente útiles para uso en
este procedimiento son éteres tales como dioxano, tetra-
hidrofurano y éter dietílico; hidrocarburos clorados ta-
15 les como cloroformo, cloruro de metileno y dicloruro de
etileno; ácidos orgánicos tales como ácido acético y pro-
piónico; amidas terciarias tales como dimetilformamida,
dietilformamida, y hexametilfosfortriamida; y sulfóxido
de dimetilo. Son disolventes particularmente adecuados
20 dioxano, ácido acético y tetrahidrofurano, siendo preferi-
do el tetrahidrofurano para las reacciones con cloruro de
hidrógeno, y el ácido acético para las reacciones con bro-
muro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a
25 temperaturas comprendidas dentro del intervalo que va des-

1 de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C, o preferi-
blemente hasta la temperatura ambiente (p.ej. 20°C), aun-
que pueden emplearse temperaturas más bajas (p.ej. -20°C)
y temperaturas tan altas como aproximadamente 60°C. (Pre-
5 feriblemente, no se emplean temperaturas superiores a 30°C
excepto cuando se está preparando una 7 α -cloro-1,4-preg-
nadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona o un éster de la misma).
El tiempo de reacción depende del haluro de hidrógeno, el
disolvente, y la concentración que se emplee. Así, por
10 ejemplo, en ácido acético, la adición de yoduro de hidró-
geno se completa usualmente dentro de 1 ó 2 minutos, en
tanto que la adición de bromuro de hidrógeno a la tempe-
ratura ambiente puede completarse en un periodo de 20 a 60
minutos. La adición de cloruro de hidrógeno en tetrahidro-
15 furano se lleva a cabo preferiblemente a 0°C más bien que
a la temperatura ambiente, dado que las mayores concentra-
ciones de cloruro de hidrógeno obtenibles en este caso per-
miten que la reacción se complete en el transcurso de 1
hora, en lugar de aproximadamente 24 horas.

20 Los sustituyentes presentes en los esteroides
de 3,20-dioxo-1,4,6-pregnatrieno y 3,20-dioxo-4,6-pregna-
dieno de partida permanecen usualmente inalterados en las
condiciones de este procedimiento, de tal modo que usual-
mente es preferible que los esteroides de partida tengan
25 todos los sustituyentes deseados en los productos de 7 α -

1 -halo-3,20-dioxo-1,4-pregnadieno y -4-pregneno.

Este procedimiento se lleva a cabo preferiblemente
te por adición del 3,20-dioxo-1,4,6-pregnatrieno ó -4,6-
-pregnadieno de partida, bien sea en el estado sólido o
5 en solución, a una solución saturada de haluro de hidróge-
no seco en un disolvente anhidro, usualmente entre 0°C y
20°C, siendo la relación molar de haluro de hidrógeno a es-
teroiide aproximadamente 40 a 1. Una vez que se ha completa-
do la reacción, lo que se determina por cromatografía en
10 capa delgada, la mezcla de reacción se vierte en agua de
hielo y el precipitado resultante de 7 α -halo-3,20-dioxo-
-1,4-pregnadieno ó -4-pregneno se separa por filtración o
extracción y se aísla en estado puro, usualmente por cro-
matografía. En particular, el producto, especialmente cuan-
15 do se trata de un 7 α -halo-3,20-dioxo-4-pregneno, se sepa-
ra preferiblemente a temperaturas no más altas que aproxi-
madamente 25°C en un estado sustancialmente exento de áci-
do y base liberándolo del exceso de ácido y de disolvente
sin someterlo a un medio sustancialmente básico.

20 En el material de partida de la fórmula IV, X es
preferiblemente un átomo de hidrógeno, dado que los com-
puestos de fórmula IV insustituídos en 9 tienden general-
mente a sufrir adición de haluro de hidrógeno más fácilmen-
te que sus derivados halogenados en 9 α . De hecho, es ven-
25 tajoso también que X, en el producto final de fórmula I,

1 sea un átomo de hidrógeno, ya que los compuestos de fórmula I insustituídos en 9α exhiben generalmente mejor actividad anti-inflamatoria tópica que sus derivados halogenados en 9α .

5 Cuando el compuesto de partida es un 1,2-dihidro-3,20-dioxo-4,6-pregnadieno, su conversión en un 3,20-dioxo-7 α -cloro-4-pregneno transcurre más deprisa que la conversión de un 3,20-dioxo-1,4,6-pregnatrieno en un 3,20-dioxo-7 α -cloro-1,4-pregnadieno, y puede por tanto, si se desea, llevarse a cabo en presencia de agua sin causar una hidrólisis importante de los grupos éster que puedan estar presentes. Además, los 1,2-dihidro-4-pregnenos de la fórmula I, al ser mucho menos estables que los 1,4-pregnadienos, tienen que aislarse del exceso de ácido lo más rápidamente posible sin utilizar un medio básico, y deben almacenarse al vacío en un recipiente abierto a temperaturas no mayores que aproximadamente 25°C.

10

15

20 Cuando se prepara un 7 α -halo-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadieno ó 4-pregneno de fórmula I a partir de un esteroide de la fórmula IV, se obtienen rendimientos más bien bajos de producto puro si el esteroide de fórmula IV contiene un grupo hidroxilo en posición 11 β . Se obtienen mejores rendimientos globales de producto puro si el esteroide de la fórmula IV tiene un grupo oxo en posición 11, y el 7 α -halo-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadieno ó

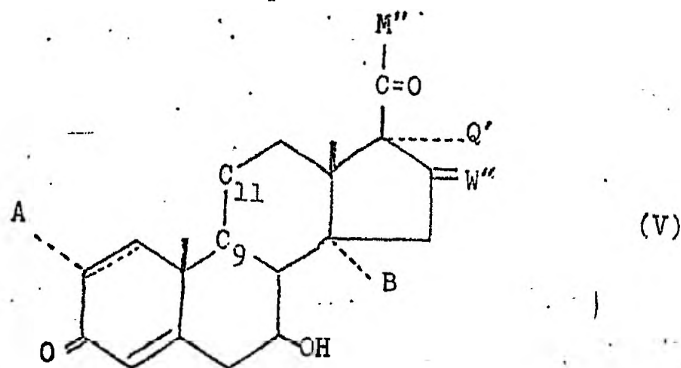
25

1 -4-pregнено resultante se reduce luego en la posición 11.
Agentes reductores adecuados incluyen borohidruro de so-
dio, potasio o litio, borohidruro de tetra-n-butilamonio,
o hidruro de tri-terc.butoxi-aluminio y litio, en un di-
5 solvente orgánico inerte, preferiblemente borohidruro de
sodio en un disolvente orgánico inerte que comprende me-
tanol o dimetilformamida. Cuando el material de partida
de la fórmula IV es un 3,11,20-trioxo-17 α -hidroxi-1,4,6-
10 -pregnatrieno-17-acilato en el que cualquier grupo hidro-
xi en la posición 21 está esterificado, la reducción se
produce muy específicamente en el grupo oxo de la posición
11. Sin embargo, cuando se está preparando un 3-oxo-7 α -
-halo-11 β -hidroxi-1,2-dihidro-4-pregнено por reducción
del correspondiente derivado oxo en posición 11 (p.ej. con
15 borohidruro de sodio), tiende a producirse una reducción
concomitante en el grupo cetona de la posición 3, de tal
modo que se obtienen mejores rendimientos del producto
deseado cuando el producto de 7 α -halo-11 β -hidroxi resul-
tante se oxida con un agente oxidante capaz de oxidar un
20 grupo hidroxi alílico a un grupo oxo en condiciones sustan-
cialmente no básicas. El agente oxidante puede, por ejem-
plo, ser clorocromato de piridinio en un disolvente orgá-
nico inerte, p.ej. cloruro de metileno, preferiblemente en
presencia de una base débil, p.ej. acetato de sodio, o una
25 carbodiimida, p.ej. dicitclohexilcarbodiimida junto con sul

fóxido de dimetilo y un ácido débil p.ej. triluoroacetato de piridinio, pero preferiblemente es dióxido de manganeso activo neutro en un disolvente orgánico inerte a la temperatura ambiente.

5 Los compuestos de partida de 3,20-dioxo-1,4,6-pregna-trieno y 3,20-dioxo-4,6-pregnadieno de fórmula IV, o bien son compuestos conocidos, o se preparan convenientemente a partir de sus derivados dihidrogenados en 6,7 por técnicas estándar para efectuar la deshidrogenación entre C-6 y 10 C-7, p.ej. por medio de cloranilo ó 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) o por bromación en C-6 seguida por deshidrobromación. Como usualmente están presentes grupos éster en los derivados dihidrogenados en 6,7, se emplean preferiblemente condiciones anhidras para minimizar la hidrólisis. 15

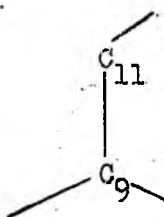
La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I arriba definida en el que Z es un átomo de flúor, cloro o bromo, con la condición de que Z es un átomo de flúor cuando está presente un simple enlace en las posiciones 1,2- que comprende, como etapa principal de la reacción, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



17108

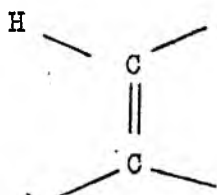
1 donde la línea de trazos, Q', A y B son como se ha defi-
nido arriba, M'' y W'' son respectivamente M' y W' defini-
dos arriba con la condición de que M'' no es un grupo hi-
droximetilo y W'' no es el grupo (H, -OH), y el grupo

5

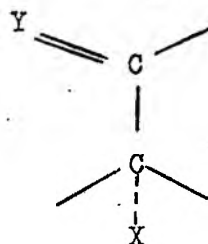


10

representa



ó



15

donde Y y X son como se ha definido arriba,

con un agente de halogenación capaz de reemplazar
el grupo hidroxilo de la posición 7β con un átomo de
halógeno en 7α seleccionado de entre flúor, cloro y bro-
mo, en presencia de un disolvente orgánico inerte, con la
condición de que se introduzca solamente un átomo 7α -cloro
ó 7α -bromo cuando esté presente un doble enlace.

20

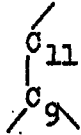
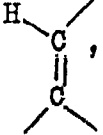
25

Para obtener un compuesto de la fórmula I, esta
etapa principal puede ir seguida después por al menos una

1 de las etapas siguientes:

cuando W" y Q' considerados juntos son un grupo
 16 α ,17 α -alcoholortoalcanoato ó 16 α ,17 α -alcoholortoari-
 carboxilato junto con un átomo de hidrógeno en posición
 5 16 β , el producto se hidroliza para dar un compuesto en el
 que Q es un grupo hidroxilo y W es el grupo (H, α -OH);

o bien, cuando OV³ y Q' junto con el átomo de
 oxígeno del grupo carboxilo C₂₀ son un grupo 17 α ,20;20,21-
 -bis-metilendioxi, el producto se hidroliza para dar un
 10 compuesto en el que OV³ y Q son grupos hidroxilo;

y/o, cuando el grupo  representa , se

adiciona un halógeno al doble enlace en posición 9,11 ó
 se adicionan un átomo de cloro o de bromo y un grupo hidro-
 15 xi al doble enlace en posición 9,11 con la formulación de
 un 9 α -cloro- ó 9 α -bromo-11 β -hidroxiesteroide.

El producto inmediato de esta etapa principal,
 y/o el compuesto de la fórmula I puede, si se desea, some-
 terse a varias etapas de acabado en cualquier orden apro-
 20 piado, las cuales pueden definirse más generalmente como
 sigue:

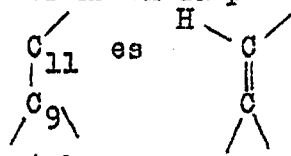
- a) Hidrólisis de un grupo o grupos esterificantes en la
 posición 16 α , 17 α y/ó 21, a hidroxilo;
- b) hidrólisis de un grupo 17 α ,20;20,21-bis-metilendioxi
 25 a grupos 20-oxo-17 α ,21-dihidroxilo, o de un 21-etilencetal

1 a, 21-oxo, o de un grupo 17 α , 21-alcoholidendioxi a grupos 17 α , 21-dihidroxi;

c) esterificación de un grupo hidroxi en la posición 16 α , 17 α y/o 21;

5 d) reducción de un grupo 11-oxo a un grupo 11 β -hidroxi;

e) adición al doble enlace 9,11 de halógeno o de un átomo de cloro o de bromo en la posición 9 α y de un grupo hidroxi en la posición 11 β , bien sea cuando el grupo

10  es $\text{H}-\text{C}=\text{C}$ ó después que se ha introducido un tal doble enlace 9(11) por deshidratación en 9(11) de un 11 β -ol insustituído en 9;

f) cloración o bromación en 17 α .

15 Preferiblemente, el agente de halogenación es, o bien una amina terciaria que tenga un grupo N(2-cloro-1,1,2-trifluoroetilo), utilizándose dicha amina sola para la preparación de un 7 α -fluoroesteroide pero en presencia de un cloruro o bromuro metálico que es soluble en la mezcla de reacción para la preparación de un 7 α -cloro ó

20 7 α -bromoesteroide respectivamente, o una amina terciaria que tenga un grupo N-triclorovinilo para la preparación de un 7 α -cloroesteroide. Un agente de halogenación particularmente preferido es N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)diethyl

25 amina, conocida también como fluoramina; la reacción entre el esteroide y la fluoramina se efectúa preferiblemente a

1 temperaturas moderadamente bajas (p. ej. a aproximadamente
0°C), en atmósfera inerte (p.ej. en atmósfera de argón,
neón o nitrógeno) y en condiciones anhidras. Todos los gru-
5 pos alcohol primarios y los secundarios que no presenten
impedimento estérico (esto es, en las posiciones 21 y 16 α ,
pero no en la posición 11 β) deben protegerse, p.ej. por
esterificación. La relación molar preferida de fluoramina
a esteroide es aproximadamente 6:1.

10 Cuando se utiliza fluoramina sola (es decir, sin
cloruro y bromuro metálico) como agente de fluoración, el
disolvente es preferiblemente un hidrocarburo halogenado,
especialmente cloruro de metileno, y el producto es un
7 α -fluoroesteroide. El cloruro y el bromuro metálicos pre-
15 feridos son cloruro y bromuro de litio. Cuando se utiliza
fluoramina junto con bromuro de litio como agente de bromo-
ción, el disolvente es preferiblemente un hidrocarburo ha-
logenado, especialmente cloruro de metileno, y el producto
es un 7 α -bromoesteroide. Cuando se utiliza fluoramina jun-
to con cloruro de litio como agente de cloración, el disol-
20 vente es preferiblemente un éter, especialmente tetrahidro
furano, y el producto es un 7 α -cloroesteroide. La relación
molar de cloruro de litio o bromuro de litio a esteroide
es preferiblemente aproximadamente 12 a 1.

25 La reacción del esteroide de la fórmula V con
fluoramina (si se desea en la presencia de cloruro o bromu-

1 ro de litio) se deja preferiblemente transcurrir hasta
que sea completa, p.ej. hasta que la cromatografía en ca-
pa delgada indica que ya no está presente el esteroide de
partida. El producto puede aislarse luego por evaporación
5 de la mezcla de reacción y purificarse por cromatografía
para obtener el derivado halogenado en 7α deseado, algu-
nas veces en mezcla con el correspondiente derivado des-
hidrogenado en 6 e insustituido en 7 (especialmente cuan-
do el agente de halogenación es fluoramina sola). Una tal
10 mezcla puede separarse por conversión de este derivado
deshidrogenado en 6 en un derivado que sea fácilmente se-
parable del producto halogenado en 7α por cromatografía,
en particular en un derivado disustituido en 6,7, p.ej.
en el correspondiente $6\beta,7\beta$ -diol por reacción con te-
15 tróxido de osmio en dioxano en presencia de piridina.

Los compuestos clorados en 7α de la fórmula I
se pueden preparar también a partir de un esteroide de la
fórmula V por reacción con N,N-dietil-1,2,2-triclorovinil
amina en un hidrocarburo halogenado, p.ej. cloruro de me-
20 tileno, como disolvente y preferiblemente a temperaturas
moderadamente bajas, p.ej. a aproximadamente 0°C , y en at-
mósfera inerte, p.ej. de nitrógeno. La relación molar de
N,N-dietil-1,2,2-triclorovinilamina a esteroide es prefe-
riblemente aproximadamente 6 a 1.

25 El compuesto de la fórmula V, que en estos proce-

1 dimientos reacciona con el agente de halogenación, prefe-
riblemente tiene un enlace doble en posición 1,2, dado
que los 1,4-pregnadienos resultantes son en general más
estables, más fáciles de aislar y más activos como agentes
5 anti-inflamatorios tópicos que los correspondientes 1,2-
-dihidro-4-pregnenos.

Los esteroides de la fórmula V, requeridos como
materiales de partida para este procedimiento, son compues-
tos nuevos y pueden prepararse por conversión de los co-
10 rrespondientes derivados dihidroxilados en $6\beta,7\beta$ en és-
teres de $6\beta,7\beta$ -alcoholortoalcanoatos, hidrólisis en la
posición 7 con ácido débil, y reducción posterior del de-
rivado 6β -aciloxi- 7β -hidroxi resultante, preferiblemen-
te con acetato cromoso, acetato de sodio y ácido acético
acuoso en acetona.
15

El producto de cualquiera de las dos etapas de
reacción principales arriba descritas (a partir de un es-
teroides de la fórmula IV ó V) puede someterse luego a una
o más de las etapas de acabado (a) a (f) arriba menciona-
20 das. Si es o no conveniente o incluso esencial llevar a
cabo una tal etapa de acabado estará normalmente claro pa-
ra un químico experto en esteroides; a menudo será más con-
veniente realizar los cambios químicos correspondientes du-
rante la preparación del esteroide de la fórmula IV ó V.

25 Los 7α -halo-3,20-dioxo-1,4-pregnadienos y -4-

1 -pregnenos que tienen funciones éster en C-16, C-17 y/o
C-21 pueden convertirse en 7 α -halo-3,20-dioxo-1,4-pregna-
dienes y -4-pregnenos que tienen grupos hidroxilo libres
5 en C-16, C-17 y/o C-21, por ejemplo por la acción de agen-
tes de saponificación ácidos, p.ej. un ácido mineral fuer-
te y preferiblemente ácido perclórico al 70% en metanol.
Regulando el tiempo de reacción y la cantidad de ácido,
un 17,21-dihidrocarbilarboxilato puede convertirse en el
10 correspondiente 17-monoéster ó 17,21-dialcohol. Los com-
puestos de esta invención tienen un átomo de halógeno en
C-7, por lo que usualmente no son deseables agentes hidro-
lizantes básicos, ya que a menudo podrían tener lugar reac-
ciones secundarias indeseables, tales como la eliminación
del átomo de halógeno de la posición 7 α ; sin embargo,
15 a menudo se pueden emplear con éxito agentes de saponifi-
cación moderadamente básicos tales como bicarbonato de so-
dio acuoso en metanol.

La hidrólisis de un grupo esterificante en C-21
ó en C-16 se efectúa preferiblemente por medio de la enzi-
20 ma diastasa de malta en etanol acuoso. La malta-diaastasa
hidroliza los 7 α -halo-3,20-dioxo-pregnadieno 17,21-dihí-
drocarbilarboxilatos sólo en C-21, produciendo 17-monohí-
drocarbilarboxilatos que, si se desea, pueden re-esteri-
ficarse en C-21 de manera conocida con un agente de acila-
25 ción que introduzca una función acilo distinta de la pre-

1 sente en C-17 a fin de producir derivados diacilados en 17,21 mixtos.

5 Los 16 α ,17 α -ortoésteres y los 17 α ,21-ortoésteres pueden hidrolizarse en las posiciones 16 α y 21 para dar un éster en la posición 17. Esta hidrólisis se efectúa preferiblemente en condiciones moderadamente ácidas, p.ej. en presencia de un ácido alcanoico inferior (p.ej. ácido acético o propiónico) o de un ácido mineral fuerte (p.ej. ácido clorhídrico o sulfúrico). Cuando no está presente sustituyente alguno en C-16, la hidrólisis se efectúa preferiblemente en condiciones tamponadas a un pH comprendido en el intervalo de 4 a 6.

10

15 La hidrólisis de un grupo 17 α ,21-alcoholidendioxi, -cicloalcoholidendioxi ó -aralcoholidendioxi a grupos 17 α ,21-dihidroxi se efectúa normalmente en condiciones moderadamente ácidas (p.ej. en ácido acético acuoso al 50%), preferiblemente en una atmósfera inerte (p.ej. nitrógeno). Los grupos 21-etilencetales y los 17 α ,20;20,21-bis-metilendioxi pueden hidrolizarse también en condiciones moderadamente ácidas; los grupos 17 α ,20;20,21-bis-metilendioxi pueden hidrolizarse en condiciones sustancialmente neutras por medio de tetrafluoroborato de trifenilcarbenio.

20

25 Los compuestos preferidos de la presente invención tienen grupos éster en C-17 e incluyen 17-mono- y 17,21-diésteres, en particular 17-propionatos, 17-n-butira

1 tos y 17-benzoatos. Usualmente es ventajoso que estos gru-
pos estén ya presentes en los materiales de partida de
las fórmulas IV y V. Sin embargo, a veces puede ser conve-
niente introducir estos grupos éster después que se ha
5 llevado a cabo una de las etapas de reacción principales
arriba descritas de acuerdo con la invención.

Así, los 17 α , 21-diésteres pueden prepararse por
acilación de los correspondientes 17 α , 21-dialcoholes ó
los correspondientes compuestos de 17 α -hidroxi-21-aciloxi,
10 preferiblemente por medio de un ácido carboxílico que tie-
ne hasta 12 átomos de carbono o ácido retinoico junto con
un agente esterificante o por medio de un derivado reacti-
vo de dicho ácido. En particular, el esteroide puede hacer-
se reaccionar con un anhídrido de ácido apropiado, en pre-
sencia de un catalizador ácido fuerte, p.ej. ácido toluen-
15 -p-sulfónico, ácido perclórico o una resina cambiadora
de catión fuertemente ácida, o con anhídrido trifluoroacé-
tico y el ácido apropiado, p.ej. un ácido alcanico infe-
rior, y un catalizador ácido fuerte.

20 Antes que se esterifique un grupo hidroxil en la
posición 17 α , debe protegerse cualquier función hidroxil
en la posición 11 β , p.ej. tal como el 11 β -trifluoroaceta-
to, que, después de la esterificación en C-17, puede hidro-
lizarse con una base moderadamente fuerte (p.ej. benzoato
25 de sodio acuoso diluido) sin hidrolizar otros grupos éster

1 en C-17 y/ó C-21. Alternativamente, la esterificación en
17 α puede llevarse a cabo sobre un compuesto 11-oxo, y
el grupo 11-oxo puede reducirse después (como se describe
5 arriba después de la exposición de la etapa de reacción
principal) al 11 β , 17 α -diol-17-acilato requerido.

Los 17,21-diésteres pueden prepararse también
por acilación de los correspondientes 21-hidroxi-17 α -mo-
noésteres con el anhídrido de ácido o cloruro de ácido
10 apropiado en condiciones básicas, preferiblemente en pre-
sencia de una base orgánica terciaria, p.ej. piridina,
quinoleína, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, p-dimetil-
aminopiridina ó N,N-dimetilanilina.

Los 17 α -monoésteres de la presente invención
pueden prepararse por hidrólisis de un 17,21-ortoéster ó
15 17 α ,21-diéster correspondiente como se ha descrito arriba;
el grupo 17,21-ortoéster puede introducirse por reacción
de un 17 α ,21-dialcohol con un alcoholortoéster bien sea
antes o después de una etapa principal del procedimiento
de acuerdo con la invención.

20 Un éster de 21-dihidrogenofosfato se prepara pre-
feriblemente en una etapa de acabado por reacción del co-
rrespondiente compuesto hidroxilado en 21 con cloruro de
pirofosforilo. Las mono- y disales de metal alcalino y de
metal alcalinotérreo del éster de dihidrogenofosfato pue-
25 den obtenerse por neutralización parcial o completa con

1 un metóxido de metal alcalino o metóxido de metal alcalino
térreo.

La reducción de un grupo 11-oxo a un grupo 11 β -
-hidroxi ha sido descrita con anterioridad.

5 Cuando se están preparando compuestos trihaloge-
nados en 7 α ,9 α ,11 β y compuestos de tipo 7 α ,9 α -dihalo-
11 β -hidroxi de fórmula I, los átomos de dihalógeno en
9 α ,11 β ó los átomos de halógeno en 9 α pueden estar pre-
sentes en la molécula antes de la introducción del átomo
10 de halógeno en 7 α . Sin embargo, los átomos de dihalógeno
en 9 α ,11 β ó los átomos de halógeno en 9 α pueden intro-
ducirse en un compuesto de tipo 7 α -halo-9(11)-deshidrogena-
do (especialmente un 7 α -halo-3,20-dioxo-1,4,9(11)-pregna-
15 -11 β -hidroxi-3,20-dioxo por deshidratación con cloruro de
metanosulfonilo y una amina terciaria (p.ej. colidina) en
una dialcoholamida (p.ej. dimetilformamida) en presencia
de dióxido de azufre. Por ejemplo, la reacción de un com-
puesto 7 α -halo-9(11)-deshidrogenado resultante con cloro
20 en un disolvente halogenado (p.ej. cloroformo) en presencia
de una amina terciaria (p.ej. piridina) produce el corres-
pondiente derivado de tipo 7 α -halo-9 α ,11 β -dicloro. Al-
ternativamente, la reacción del compuesto de tipo 7 α -halo-
-9(11)-deshidrogenado resultante con fluoruro de hidrógeno
25 y una N-cloroamida ó N-bromoamida o con cloruro de hidróge-

1 no y una N-bromoamida en un disolvente orgánico inerte pro-
duce derivados $7\alpha, 9\alpha, 11\beta$ -trihalogenados en los que el
halógeno más electronegativo sustituye la posición 11β .
5 Además, la reacción del compuesto 7α -halo-9(11)-deshidro-
genado con una N-cloroamida ó N-bromoamida (preferiblemen-
te N-clorosuccinimida ó N-bromosuccinimida) y un ácido mi-
neral fuerte (preferiblemente ácido perclórico) en un di-
solvente orgánico inerte (p.ej. dioxano húmedo o tetrahi-
drofurano) produce un 11β -alcohol que tiene un sustituyen-
te cloro ó bromo en la posición 9α .
10

La cloración o bromación en 17α puede efectuarse
por medio de una N-cloroamida ó N-bromoamida, especialmen-
te N-clorosuccinimida ó N-bromosuccinimida, en un disolven-
te orgánico inerte tal como tetrametilensulfona a tempera-
15 tura reducida y preferiblemente en presencia de un ácido
mineral tal como ácido fluorhídrico.

Las preparaciones siguientes muestran cómo pue-
den obtenerse los materiales de partida de las fórmulas IV
y V:

20

PREPARACION 1

16α -Metil-1,4,6-pregmatrieno- $11\beta, 17\alpha, 21$ -triol-3,20-diona
y ésteres de la misma en la posición 21

A. 16α -Metil-1,4,6-pregmatrieno- $11\beta, 17\alpha, 21$ -triol-3,20-
-diona-21-acetato

25

A una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso

24117

1 seco (22 g) en dioxano (660 ml) se añade 16 α -metil-1,4-
-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato (10
5 g) seguido por 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ)
(6,55 g) y se agita a la temperatura ambiente durante 24
horas. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el fil-
trado a 40°C a vacío. Se disuelve el residuo resultante en
cloroformo:acetato de etilo (1:1) y se filtra la solución
a través de una columna de alúmina neutra, lavándose la
columna con el mismo sistema disolvente. Se evaporan los
10 productos eluidos y se recrystaliza el residuo resultante
en metanol:hexano para dar 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato.

B. 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona

15 A una solución de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato (1,5 g) en meta-
nol (360 ml) se añade solución acuosa saturada de bicarbo-
nato de sodio (40 ml). Se agita a la temperatura ambiente
durante 2 horas; después de lo cual se filtra y se evapora
20 a vacío. Se disuelve el residuo resultante en acetato de
etilo, se lava la solución de acetato de etilo con agua,
se seca la misma sobre sulfato magnésico y se evapora a
vacío para obtener 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,
21-triol-3,20-diona.

C. 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-21-benzoato

25

1 (1) A 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-diona (0,68 g) en piridina (6,12 ml) se añade
cloruro de benzoilo (1,36 ml). Se agita a la temperatura
ambiente durante 30 minutos, y se vierte luego en solución
5 0,1 N de ácido clorhídrico (550 ml). Se extrae la mezcla
acuosa con acetato de etilo, se lavan los extractos orgáni-
cos con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y
a continuación con agua, y después se secan sobre sulfato
magnésico y se evaporan a vacío para dar un residuo de
10 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
-21-benzoato.

(2) En el procedimiento anterior, empleando en
sustitución del cloruro de benzoilo cantidades equivalentes
de un cloruro de benzoilo sustituido, p.ej. cloruro de p-
15 -toluilo, cloruro de p-fluorobenzoilo y cloruro de 3',5'-
-dimetilbenzoilo, se obtiene el correspondiente éster de
benzoato sustituido en la posición 21, p.ej. el 21-p-toluato,
el 21-p-fluorobenzoato y el 21-(3',5'-dimetilbenzoato) de
16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona.
20 D. 16 α -Metil-1.4,6-pregnatrieno-11 β .17 α .21-triol-3,20-
-diona-21-hidrocarbilarboxilatos

(1) 16 α -Metil-1.4,6-pregnatrieno-11 β .17 α .21-
-triol-3,20-diona-21-trimetilacetato

A 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-
25 -triol-3,20-diona (0,4 g) en piridina (3 ml) a 0°C se añade

1 gota a gota una solución de cloruro de trimetilacetilo
(0,4 ml) en piridina (1 ml). Se deja que la mezcla de reac-
ción se caliente a la temperatura ambiente, después de lo
5 30 minutos. Se vierte la mezcla de reacción en agua (250
ml), se extrae la mezcla acuosa con acetato de etilo, se
lavan luego los extractos orgánicos sucesivamente con áci-
do clorhídrico 1N, con bicarbonato de sodio acuoso satura-
do, y con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de
10 magnesio y se evapora la misma a vacío para dar un residuo
de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-21-trimetilacetato.

(2) En el procedimiento anterior, empleando en
sustitución del cloruro de trimetilacetilo cantidades equi-
15 valentes de otros cloruros de ácido hidrocarbilarboxíli-
cos, p.ej. cloruro de propionilo, cloruro de dodecanilo,
cloruro de valerilo, cloruro de n-butililo, cloruro de ciclo
pentilpropionilo, cloruro de ciclohexilcarbonilo, cloruro
de 1-adamantilacetilo, y cloruro del ácido 1-adamantilcar-
20 boxílico, se obtiene el correspondiente éster de 21-hidro-
carbilarboxilato, p.ej. el 21-propionato, 21-dodecanoato,
21-valerato, 21-n-butilato, 21-ciclopentilpropionato, 21-
-ciclohexanocarboxilato, 21-(1'-adamantilacetato) y 21-(1'-
-adamantilcarboxilato) de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
25 -11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona.

1

PREPARACION 2

16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
-17-alcanoatos inferiores y 17,21-alcoholortoalcanoatos

5

A. 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17-propionato

(1) 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-diona-17,21-etilortopropionato

10

A 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-
-3,20-diona (1,9 g) en sulfóxido de dimetilo (9,5 ml) se
añade ortopropionato de trietilo (3,8 ml) y ácido toluen-p-
-sulfónico monohidratado (0,142 g). Se agita durante 2 ho-
ras a la temperatura ambiente, a continuación se vierte en
agua (250 ml), se añade solución acuosa saturada de bicar-
bonato de sodio (150 ml) y se extrae con acetato de etilo.
Se reúnen los extractos de acetato de etilo y se lavan con
agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a
vacío para dar un residuo que comprende 16 α -metil-1,4,6-
-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-etilorto-
propionato.

20

(2) Se disuelve el producto de la Preparación 2A
(1) en ácido acético glacial (15 ml) y agua (0,3 ml). Se
deja en reposo durante una hora a la temperatura ambiente,
se vierte luego en agua (300 ml) y se añade solución acuo-
sa al 8% de hidróxido de sodio (50 ml). Se separa el preci-
pitado resultante por filtración, se lava con agua y se se-

25

1 ca a la temperatura ambiente para dar 16 α -metil-1,4,6-
-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato.
Se purifica ulteriormente por recristalización en acetona/
hexano.

5 B. 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17-alcanoatos inferiores

(1) 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17,21-alcoholortoalcanoatos

10 En el procedimiento de la Preparación 2A(1), se
emplean en sustitución del ortopropionato de trietilo los
trialcoholortoalcanoatos siguientes: ortoacetato de trie-
tilo, orto-n-butirato de trietilo, ortoisobutirato de trie-
tilo y ortovalerato de tri-n-butilo, para obtener el alco-
hilortoalcanoato correspondiente sustituido en las posicio-
15 nes 17 y 21: el 17,21-etilortoacetato, el 17,21-etilorto-
-n-butirato, el 17,21-etilortoisobutirato, y el 17,21-n-
-butilortovalerato, respectivamente, de 16 α -metil-1,4,6-
-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona.

20 (2) 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17-alcanoatos inferiores

25 Se trata cada uno de los alcoholortoalcanoatos
sustituidos en las posiciones 17 y 21 preparados en la Pre-
paración 2B(1) con ácido acético acuoso de la manera indi-
cada en la Preparación 2A(2) para obtener, respectivamente,
el 17-acetato, 17-n-butirato, 17-isobutirato, y 17-valerato

1 de 16α -metil-1,4,6-pregnatrieno- 11β , 17α ,21-triol-3,20-diona.

C. 16α -Metil-1,4,6-pregnatrieno- 11β , 17α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato

5 (1) 16α -Metil-1,4,6-pregnatrieno- 11β , 17α ,21-triol-3,20-diona-17,21-metilortobenzoato

A una solución de 16α -metil-1,4,6-pregnatrieno- 11β , 17α ,21-triol-3,20-diona (1 g) en dioxano (56 ml) y benceno (84 ml) se añaden toluen-p-sulfonato de piridinio (0,25 g) y ortobenzoato de trimetilo (1,5 ml). Se calienta la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 2 días, y luego se añaden cantidades adicionales de toluen-p-sulfonato de piridinio (0,1 g) y ortobenzoato de trimetilo (1 ml). Se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 días más, y luego se añaden de nuevo toluen-p-sulfonato de piridinio (0,1 g) y ortobenzoato de trimetilo (1 ml). Se calienta a temperatura de reflujo durante otros 3 días, se enfría, se añade piridina (0,45 ml) y se evapora a vacío. Se disuelve el residuo resultante en acetato de etilo, se lava la solución de acetato de etilo con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar un residuo que comprende 16α -metil-1,4,6-pregnatrieno- 11β , 17α ,21-triol-3,20-diona-17,21-metilortobenzoato.

25 En el procedimiento anterior, empleando en sustitución del ortobenzoato de trimetilo una cantidad equivalen-

1

te de orto-(p-fluorobenzoato) de trimetilo se obtiene 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-orto(p-fluorobenzoato) de metilo.

5

(2) Se obtienen 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato y 16 α -metil-1,4,5-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-p-fluorobenzoato por hidrólisis de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17 α ,21-ortobenzoato de metilo y 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17 α ,21-orto-(p-fluorobenzoato) de metilo, respectivamente, con ácido acético acuoso por el método de la preparación 2A (2).

10

PREPARACION 3

15

16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-

17.21-diésteres de ácidos hidrocarbilarboxílicos

A. 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17-propionato-21-alcanoatos

(1) 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17,21-dipropionato

20

A 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato (2,8 g) en piridina (23 ml), se añade anhídrido propiónico (4,6 ml) y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se vierte sobre agua que contiene ácido clorhídrico 1N (50 ml). Se extrae con acetato de etilo (100 ml), se lavan con agua los

25

1 extractos orgánicos reunidos, se seca sobre sulfato de mag-
nesio y se evapora a vacío. Se somete el residuo resultan-
te a cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyen-
do con cloroformo:acetato de etilo (4:1). Se evaporan los
5 productos eluidos combinados para dar un residuo que com-
prende 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α , 21-triol-
-3,20-diona-17,21-dipropionato.

(2) En el procedimiento de Preparación 3A(1), empleando en
sustitución de anhídrido propiónico cantidades equivalentes
10 de otros anhídridos alcanoicos, p.ej. anhídrido acético, an-
hídrido n-butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido del
ácido caprílico y anhídrido valérico, se obtiene el corres-
pondiente éster de 17-propionato-21-alcanoato, p.ej. el
17-propionato-21-acetato, 17-propionato-21-n-butirato, 17-
15 propionato-21-isobutirato, 17-propionato-21-caprilato, y
17-propionato-21-valerato de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona.

(3) Se prepara 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α , 21-
-triol-3,20-diona-17-propionato-21-benzoato a partir de
20 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-
-17-propionato y cloruro de benzofilo por el método de Pre-
paración 1C(1). Los ésteres de 17-propionato-21-benzoato
sustituido, p.ej. el 17-propionato-21-p-toluate, 17-propio-
nato-21-p-fluorobenzoato, y el 17-propionato-21-(3',5'-dime-
25 tilbenzoato) de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α , 21-

1 -triol-3,20-diona, pueden prepararse análogamente por utilización del correspondiente cloruro de benzoilo sustituido.

5 B. 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dihidrocarbilarboxilatos

(1) De una manera similar a la descrita en la Preparación 3A(1), se trata cada uno de los ésteres 17-n-butirato, 17-isobutirato, 17-valerato, y 17-benzoato de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona en piridina con cada uno de los siguientes anhídridos de ácidos alcanoicos: anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido n-butírico, anhídrido isobutírico y anhídrido valérico. Se aísla y se purifica cada uno de los productos resultantes de una manera similar a la descrita para obtener los correspondientes hidrocarbilarboxilatos sustituidos en la posición 17 y alcanosatos sustituidos en la posición 21, respectivamente, de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona; esto es, sus 17,21-diacetato, 17-acetato-21-propionato, 17-acetato-21-n-butirato, 17-acetato-21-isobutirato, 17-acetato-21-valerato; 17-n-butirato-21-acetato, 17-n-butirato-21-propionato, 17,21-di-n-butirato, 17-n-butirato-21-isobutirato, 17-n-butirato-21-valerato; 17-isobutirato-21-acetato, 17-isobutirato-21-propionato, 17-isobutirato-21-n-butirato, 17,21-di-isobutirato, 17-isobutirato-21-valerato; 17-benzoato-21-acetato, 17-benzoato-

1 -21-propionato, 17-benzoato-21-n-butirato, 17-benzoato-21-
-isobutirato, 17-benzoato-21-valerato, 17-valerato-21-ace-
tato, 17-valerato-21-propionato, 17-valerato-21-n-butirato,
17-valerato-21-isobutirato, y 17,21-divaleroato.

5 (2) De una manera similar a la descrita en la Preparación
10 10, se trata cada uno de los compuestos de partida monoés-
teres en la posición 17 de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona de la Preparación 3B(1) en
piridina con cada uno de los compuestos cloruro de benzóilo,
10 cloruro de p-tolúilo, cloruro de p-fluorobenzóilo y cloruro
de 3,5-dimetilbenzóilo para obtener el correspondiente és-
ter de benzoato o benzoato-sustituído en la posición 21,
esto es, el 21-benzoato, 21-p-toluato, 21-p-fluorobenzoato,
y 21-(3',5'-dimetilbenzoato) de cada uno de los compuestos
15 de partida monoésteres en la posición 17 de 16 α -metil-
-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona.

PREPARACION 4

Esteres en la posición 17, ésteres en la posición 21, y
diésteres en las posiciones 17,21 de 16 β -metil-1,4,6-pregna-
20 trieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona y de 16 α -metil-1,4,6-
-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona y los epímeros me-
tilados en la posición 16 β de los mismos

Se prepara 16 β -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,
21-triol-3,20-diona-21-acetato a partir de 16 β -metil-1,4-
25 -pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato por

1 el procedimiento de Preparación 1A y se somete a la secuen-
cia de reacciones de las Preparaciones 1-3 para producir
los epímeros metilados en 16β de los productos metilados
en 16α descritos en ellas.

5 (2) Análogamente, se prepara 16α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
-17 β , 21-diol-3, 11, 20-triona-21-acetato a partir de 16α -
-metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona-21-ace-
tato por el procedimiento de preparación 1A y se somete a
la secuencia de reacciones descrita en las Preparaciones
10 1-3 para producir los derivados de 11-oxo- 16α -metil preg-
natrieno correspondientes a los productos de 11 β -hidroxi-
- 16α -metil-pregnatrieno citados en ellas.

15 (3) Se prepara 16β -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α , 21-diol-
-3, 11, 20-triona-21-acetato a partir de 16β -metil-1,4-preg-
nadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona-21-acetato por el pro-
cedimiento de Preparación 1A y se somete a la secuencia de
reacciones de las Preparaciones 1-3 para producir los deri-
vados de 11-oxo- 16β -metil-pregnatrieno correspondientes a
los productos de 11 β -hidroxi- 16α -metil-pregnatrieno cita-
20 dos en ellas.

PREPARACION 5

Procedimiento alternativo para preparar 1,4,6-pregnatrieno-
-17 α , 21-diol-3, 11, 20-trionas y diésteres en las posiciones
17, 21 de las mismas

A. 6 β -Bromo- 16α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-
25 -triona-21-acetato

1 A una solución de 16α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-21-acetato (11 g) en tetracloruro
de carbono (110 ml) y clorobenceno (110 ml) a la temperatu-
ra de reflujo, se añade N-bromosuccinimida (7 g) seguida
5 por azobisisobutironitrilo (530 mg). Se calienta a tempera-
tura de reflujo durante 30 minutos, se enfría, y se añaden
con agitación 300 ml de una solución acuosa al 10% de bi-
sulfito de sodio. Se añade cloroformo (150 ml), se separa
la capa orgánica, se lava la misma con agua y se seca sobre
10 sulfato de magnesio anhidro. Se evapora a vacío para dejar
un residuo que comprende 6β -bromo- 16α -metil-1,4-pregna-
dieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-21-acetato.

B. 16α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-trio-
na-21-acetato

15 A una solución de 6β -bromo- 16α -metil-1,4-preg-
nadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-21-acetato (de la Pre-
paración 5A) en dimetilacetamida (125 ml) se añade bromuro
de litio (4,4 g) y carbonato de calcio (7,75 g). Se calien-
ta la mezcla de reacción a 120°C en atmósfera de nitrógeno
20 durante 1 hora. Se enfría, se filtra y se diluye el filtra-
do con cloroformo (500 ml). Se lava la solución clorofórmi-
ca con agua, se seca la misma sobre sulfato de magnesio y
se evapora la misma para dejar un residuo que comprende
25 16α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-
-21-acetato.

1 C. Se prepara 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-
-3,11,20-triona a partir de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-21-acetato por hidrólisis con
5 Preparación 1B.

D. 16 α -Metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-trio-
na-17,21-dialcanoatos

(1) Se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora una
solución de anhídrido trifluoroacético (8 ml), ácido pro-
10 piónico (200 ml) y ácido toluen-p-sulfónico monohidratado
(200 mg), y se añade luego 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
-17 α ,21-diol-3,11,20-triona (2 g). Se agita la mezcla de
reacción durante 17 horas, y se añaden después 6 ml más de
anhídrido trifluoroacético. Se continúa agitando durante
15 5 horas, y se vierte luego sobre 400 ml de hidróxido de so-
dio 0,5N. Se extrae la mezcla acuosa con cloroformo, se la-
van con agua los extractos clorofórmicos reunidos, se seca
sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. Se disuel-
ve el residuo resultante en metanol y se destila en corrien-
20 te de vapor de agua para separar las impurezas volátiles.
Se decanta el agua del residuo de la destilación y se seca
el residuo para obtener 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato.

(2) En el procedimiento anterior, empleando en sustitución
25 del ácido propiónico cantidades equivalentes de otros áci-

1 dos alcanóicos, p.ej. ácido acético, ácido valérico y áci-
do n-butírico, se obtiene el 17,21-dialcanoato correspon-
diente, p.ej. el 17,21-diacetato, 17,21-divalerato, y 17,21-
5 dibutirato de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-
-3,11,20-triona.

PREPARACION 6

16 α ,17 α -Isopropilidendioxi-1,4,6-pregnatrieno-11 β 21-diol-
-3,20-diona

10 (1) Se prepara 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-pregnadieno-
-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato a partir de 16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona
y anhídrido acético en piridina por el método de la Prepa-
ración 3A.

15 (2) Se prepara 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4,6-pregna-
trieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato a partir de 16 α ,
17 α -isopropilidendioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-
-diona-21-acetato, DDQ y cloruro de hidrógeno seco en dio-
xano por el método de la Preparación 1A.

PREPARACION 7

20 Hidrocarbilarboxilatos en la posición 17 de 21-halo-1,4,6-
-pregnatrieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona

A. 21-Halo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-hi-
drocarbilarboxilatos

25 (1) 16 α -Metil-21-cloro-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-
-diona-17-propionato

1 A una solución de 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β ,
17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-ortopropionato de n-butilo
5 (0,87 g) en cloroformo (87 ml) se añade cloruro de trimetilsililo (1,15 ml) y se calienta a reflujo durante 24 horas. Se evapora la mezcla de reacción a vacío y se pone el residuo resultante en una columna de gel de sílice (80 g), eluyendo con cloroformo:acetato de etilo (2:1). Se evaporan los productos de elución combinados para dar un residuo que comprende 16α -metil-21-cloro-1,4-pregnadieno- 11β ,
10 17 α -diol-3,20-diona-17-propionato.

(2) 16α -Metil-21-bromo-1,4-pregnadieno- 11β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato

15 En el procedimiento anterior, utilizando bromuro de trimetilsililo como reactivo, se obtiene el correspondiente derivado bromado en posición 21, 16α -metil-21-bromo-1,4-pregnadieno- 11β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato.
(3) Se trata cada uno de los compuestos siguientes con cloruro de trimetilsililo de la manera descrita en la Preparación 7A(1): 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-ortoacetato de etilo, 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-orto-n-butirato de etilo, 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-ortovalerato de n-butilo, y 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-ortobenzoato de metilo. Se aísla y se purifica cada uno de los
20
25

1 productos resultantes de un modo similar al descrito para
obtener, respectivamente, 16α -metil-21-cloro-1,4-pregna-
dieno-11 β , 17α -diol-3,20-diona-17-acetato, 16α -metil-21-
-cloro-1,4-pregnadieno-11 β , 17α -diol-3,20-diona-17-n-bu-
5 tirato, 16α -metil-21-cloro-1,4-pregnadieno-11 β , 17α -diol-
-3,20-diona-17-valerato, y 16α -metil-21-cloro-1,4-pregna-
dieno-11 β , 17α -diol-3,20-diona-17-benzoato.

10 En el procedimiento anterior, utilizando bromuro
de trimetilsililo como reactivo, se obtienen los derivados
bromados en posición 21 correspondientes a cada uno de los
compuestos clorados en posición 21.

(4) En los procedimientos de las Preparaciones 7A(1)-7A(3),
utilizando como esteroides de partida los epimeros metila-
dos en posición 16 β de los compuestos metilados en 16 α
15 citados en ellas, se obtienen los correspondientes epíme-
ros metilados en 16 β de los productos de 21-halo-pregnadie-
no citados en aquéllas. Análogamente, si se parte de deri-
vados que tienen una función 11-oxo en lugar de una fun-
ción 11 β -hidroxilo, se obtienen los correspondientes deri-
20 vados halogenados en posición 21 que contienen una función
11-oxo.

B. 16α -Metil-21-halo-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17α -diol-
-3,20-diona-17-alcanoato

(1) 16α -Metil-21-halo-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17α -diol-
-3,20-diona-17-propionato

25

24117

1 Se preparan 16α -metil-21-cloro-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato y 16α -metil-
-21-bromo-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-
-propionato a partir de 16α -metil-21-cloro-1,4-pregnadieno-
5 -11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato y 16α -metil-21-
-bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propio-
nato, respectivamente, DDQ y cloruro de hidrógeno seco en
dioxano por el método de Preparación 1A.

10 (2) Análogamente, se tratan los 21-halo-1,4-pregnadienos
de la Preparación 7A(3) y 7A(4) con DDQ y cloruro de hidró-
geno seco en dioxano para obtener los correspondientes 21-
-halo-1,4,6-pregnatrienos.

(3) 16α -Metil-21-fluoro-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α -diol-
-3,20-diona-17-propionato

15 Se prepara 16α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α -
-diol-3,20-diona-17-propionato-21-metanosulfonato a partir
de 16α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17-propionato y cloruro de metanosulfonilo en piri-
dina por el método de Preparación 1C, y se deja luego reac-
20 cionar con fluoruro de plata en acetonitrilo de acuerdo con
procedimientos conocidos para dar 16α -metil-21-fluoro-
-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato.

PREPARACION 8

25 Hidrocarbilarboxilatos en la Posición 17 de 1,4,6-pregna-
trieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona

1 A. 1,4-Pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-hidrocarbilo-
carboxilatos

5 (1) A 1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-
-etilortopropionato (4 g) en cloruro de metileno (100 ml),
en atmósfera de nitrógeno a 0°C, se añade yoduro de trime-
tilsililo (3,68 ml) y, al cabo de 1 minuto, se vierte la
mezcla de reacción en solución de tiosulfato de sodio 1N
(300 ml), con agitación eficiente. Se extrae la mezcla de
reacción con cloruro de metileno, se lava la misma con
10 agua, se seca la misma sobre sulfato de magnesio y se evapo-
ra para dar un residuo, el cual se purifica después en una
columna de gel de sílice (300 g) por elución con cloroformo:
acetato de etilo (4:1) para dar 1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α -diol-3,20-diona-17-propionato.

15 (2) De un modo similar, se trata cada uno de los compues-
tos 1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-
-orto-n-butirato de etilo, 1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-diona-17,21-ortovalerato de n-butilo, 1,4-preg-
nadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-ortoacetato de
20 etilo, y 1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -21-triol-3,20-diona-17,
21-ortobenzoato de metilo con yoduro de trimetilsililo, se-
guido por el aislamiento inmediato del producto resultante
para obtener, respectivamente, el 17-n-butirato, el 17-va-
lerato, el 17-acetato, y el 17-benzoato de 1,4-pregnadieno-
25 -11 β ,17 α -diol-3,20-diona.

1 B. 1,4,6-Pregnatrieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-hidrocar-
bilcarboxilatos

De una manera similar a la descrita en la Prepa-
ración 1A, se trata cada uno de los productos éster en la
5 posición 17 de 1,4-pregnadieno de la Preparación 8A con
DDQ y cloruro de hidrógeno en dioxano para obtener, respec-
tivamente, 1,4,6-pregnatrieno-11, β 17 α -diol-3,20-diona-17-
-propionato, 1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α -diol-3,20-diona-
-17-n-butirato, 1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α -diol-3,20-dio-
10 na-17-valerato, 1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α -diol-3,20-dio-
na-17-acetato y 1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α -diol-3,20-dio-
na-17-benzoato.

PREPARACION 9

Hidrocarbilcarboxilatos en posición 21 y dihidrocarbilcar-
15 boxilatos en las posiciones 17,21 de 16-metilen-1,4,6-preg-
natrieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona

A. 16-Metilen-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona
21-hidrocarbilcarboxilatos

(1) Se prepara 16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-
20 -3,20-diona-21-propionato a partir de 16-metilen-1,4-preg-
nadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona (5 g) y anhídrido
propiónico (10 ml) en piridina (100 ml) por el método de
Preparación 3A(1).

(2) En el procedimiento anterior, utilizando otros anhídri-
25 dos alcanicos en lugar de anhídrido propiónico, p.ej. an-

1 hídrido acético, anhídrido n-butírico, y anhídrido valéri-
co, se obtiene el correspondiente éster de alcanato infe-
rior en la posición 21, p.ej. el 21-acetato, 21-n-butira-
to, y 21-valerato de 16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,
5 21-triol-3,20-diona.

(3) Se prepara 16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-diona-21-benzoato a partir de 16-metilen-1,4-
-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona y cloruro de
benzoílo en piridina por el método de la Preparación 1C.

10 B. 16-Metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
-11-trifluoroacetato-21-propionato

(1) A una solución de 16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,
21-triol-3,20-diona-21-propionato (1 g) en piridina (10 ml)
a -23°C , se añade anhídrido trifluoroacético (1 ml) preen-
15 friado a -23°C . Se deja la mezcla de reacción en reposo a
 -23°C durante 40 minutos, se vierte luego en agua helada
(200 ml) que contiene ácido clorhídrico concentrado (8,8 ml).
Se separa el precipitado resultante por filtración, se la-
va el mismo con agua y se seca para dar 16-metilen-1,4-preg-
20 nadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-11-trifluoroacetato-
-21-propionato.

(2) Los hidrocarbilarboxilatos en posición 21 preparados
en la Preparación 9A(2) y (3) pueden convertirse análoga-
mente en sus trifluoroacetatos en posición 11.

25 C. 16-Metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
11-trifluoroacetato-17,21-dihidrocarbilarboxilatos

1 A una solución de 16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α , 21-triol-3,20-diona-11-trifluoroacetato-21-propionato
5 (1,07 g) en ácido propiónico (10 ml) que contiene ácido
toluen-p-sulfónico monohidratado (0,1 g) se añade anhídri-
do trifluoroacético (4 ml) gota a gota. Se deja la mezcla
de reacción en reposo a 0°C durante 5 minutos, se calienta
luego a la temperatura ambiente y se deja a la temperatura
ambiente durante 3 horas. Se vierte la mezcla de reacción
10 en agua, se extrae la mezcla acuosa con acetato de etilo,
se lavan con hidróxido de sodio al 5% y luego con agua los
extractos orgánicos reunidos, se secan sobre sulfato de mag-
nesio y se evaporan para dar un residuo que comprende 16-
-metilen-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-11-
-trifluoroacetato-17, 21-dipropionato.

15 (2) De manera similar, se trata cada uno de los ésteres de
trifluoroacetato de la posición 11 preparados en la Prepa-
ración 9B(2) del modo descrito arriba para obtener el co-
rrespondiente éster de 17-propionato, esto es el 17-propio-
nato-21-acetato, el 17-propionato-21-n-butirato, el 17-pro-
20 pionato-21-valerato y el 17-propionato 21-benzoato de 16-
-metilen-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-11-
-trifluoroacetato.

(3) En el procedimiento de la Preparación 9C(1), empleando
25 en sustitución del ácido propiónico otros ácidos hidrocar-
bilarboxílicos, p.ej. ácido n-butírico y ácido acético, se

1 obtienen 16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
-3,20-diona-11-trifluoroacetato-17-n-butirato-21-propionato
y 16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
-11-trifluoroacetato-17-acetato-21-propionato, respectiva-
5 mente.

(4) Los productos de la Preparación 9B(2) pueden convertir-
se en sus 17-n-butiratos y 17-acetatos por el método de la
Preparación 9C(3).

10 D. 16-Metilen-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-11-trifluoroacetato-17,21-dihidrocarbilarboxila-
tos

(1) Se prepara 16-metilen-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-diona-11-trifluoroacetato-17,21-dipropionato
a partir de 16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
15 -3,20-diona-11-trifluoroacetato-17,21-dipropionato, cloruro
de hidrógeno seco y DDQ en dioxano por el método de la Pre-
paración 1A.

(2) De manera similar, se tratan los productos de las Pre-
paraciones 9C(2)-(4) con DDQ y cloruro de hidrógeno seco
20 en dioxano para obtener sus correspondientes derivados des-
hidrogenados en posición 6.

E. 16-Metilen-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17,21-dipropionato

(1) A una solución de 16-metilen-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,
25 17 α ,21-triol-3,20-diona-11-trifluoroacetato-17,21-di-

1 propionato (0,52 g) en metanol (26 ml) se añade benzoato
de sodio (1,5 g) y se agita a la temperatura ambiente duran-
te 2,5 horas. Se evapora la solución a vacío a la tempera-
tura ambiente y se lava a fondo el residuo resultante con
5 agua. Se separan los sólidos por filtración y se secan pa-
ra obtener 16-metilen-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-
-3,20-diona-17,21-dipropionato. Se obtiene producto adicio-
nal por extracción de los lavados acuosos reunidos y el
filtrado con acetato de etilo, lavado del extracto orgáni-
co con agua, secado sobre sulfato de magnesio y evapora-
10 ción para obtener un residuo de 16-metilen-1,4,6-pregna-
trieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato.
(2) Análogamente, se tratan los productos de trifluoroace-
tato en posición 11 de la Preparación 9D(2) en metanol con
15 benzoato de sodio para obtener los correspondientes deriva-
dos hidroxilados en posición 11 β .

PREPARACION 10

Dihidrocarbilarboxilatos en posición 17,21 de 16-metilen-
-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona

20 A. 16-Metilen-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-
-17,21-ortohidrocarbilarboxilatos de alcoholo

(1) Se prepara 16-metilen-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,
20-triona-17,21-ortobenzoato de metilo a partir de 16-meti-
len-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona y ortoben-
25 zoato de trimetilo con toluen-p-sulfonato de piridinio en

1 dioxano y benceno por el método de la Preparación 2C(1).
(2) De manera similar a la descrita en la Preparación 2A(2),
se trata 16-metilen-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
triona en sulfóxido de dimetilo en presencia de ácido to-
5 luen-p-sulfónico con cada uno de los compuestos ortopropio-
nato de trietilo, orto-n-butirato de trietilo, y ortovale-
rato de tri-n-butilo, para obtener el 17,21-ortoalcanoato
de alcohol correspondiente, esto es, el 17,21-ortopropio-
nato de etilo, el 17,12-orto-n-butirato de etilo, y el
10 17,21-ortovalerato de n-butilo, respectivamente, de 16-me-
tilen-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona.

B. 16-Metilen-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-
-17-hidrocarbilarboxilatos

(1) Se disuelve 16-metilen-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-
15 -3,11,20-triona-17,21-ortobenzoato de metilo (2 g) en ácido
acético glacial (15 ml) y agua (0,3 ml). Se deja en reposo
a la temperatura ambiente durante 20 minutos, se vierte
después en agua (300 ml) y se añade una solución de hidró-
xido de sodio al 8% (50 ml). Se separa el precipitado resul-
20 tante por filtración, se lava con agua y se seca a la tem-
peratura ambiente. Se aísla el compuesto deseado por cromatografía preparativa en capa delgada sobre gel de sílice
utilizando acetato de etilo:cloroformo (1:1) como disolven-
te de revelado. Se separa la banda más polar reconocida por
25 medio de luz ultravioleta, y se eluye con acetato de etilo.

1 Se evapora para dar un residuo que comprende 16-metilen-
-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona-17-benzoato.
(2) Se trata cada uno de los ortoalcanoatos de alcohol de
5 las posiciones 17 y 21 de la Preparación 10A(2) con ácido
acético acuoso de la manera descrita arriba para obtener,
respectivamente, el 17-propionato, 17-n-butirato, y 17-va-
lerato de 16-metilen-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-
-triona.

10 C. 16-Metilen-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona-
-17, 21-dihidrocarbilarboxilatos

(1) Se trata cada uno de los 16-metilen-1,4-pregnadieno-
-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona-17-hidrocarbilarboxilatos de
la Preparación 10B con cloruro de benzofilo en piridina por
15 el procedimiento de la Preparación 1C para obtener, respec-
tivamente, el 17 α , -21-dibenzoato, el 17-propionato-21-ben-
zoato, el 17-n-butirato-21-benzoato y el 17-valerato-21-
-benzoato de 16-metilen-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11,
20-triona.

(2) De una manera similar a la descrita en la Preparación
20 3A(1), se trata cada uno de los hidrocarbilarboxilatos en
posición 17 de 17-metilen-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11,
20-triona de la Preparación 10B en piridina con anhídrido
propiónico para obtener, respectivamente, el 17-benzoato-21-
-propionato, el 17, 21-dipropionato, el 17-n-butirato-21-pro-
25 pionato, y el 17-valerato-21-propionato de 16-metilen-1, 4-

1 -pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona.

D. 16-Metilen-1,4,6-pregnatrieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona-17, 21-dihidrocarbilarboxilatos

5 De una manera similar a la descrita en la Preparación 1A, se trata cada uno de los 16-metilen-1,4-pregnadienos preparados en el Ejemplo 10C con cloruro de hidrógeno seco y DDQ en dioxano, y se aísla y purifica cada uno de los productos respectivos para obtener los correspondientes 1,4,6-pregnatrienos, esto es, el 17-benzoato-21-propionato,
10 17-benzoato-21-n-butirato, 17-benzoato-21-valerato, 17-propionato-21-butirato, 17,21-dipropionato, 17-n-butirato-21-propionato, y 17-valerato-21-propionato.

PREPARACION 11

7 β -Hidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

15 A. 9 α -Fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 β , 11 β , 17 α , 21-tetrol-3,20-diona-21-acetato

(1) 9 α -Fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-6 β , 7 β , 11 β , 17 α -21-pentol-3,20-diona-21-acetato

20 A 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α , 21-triol-21-acetato (8,3 g) en dioxano (350 ml) se añade piridina (5 ml) y tetróxido de osmio (4,9 g). Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 5 días, se satura luego la solución con sulfuro de hidrógeno y se filtra la solución de reacción a través de Celite. Se
25 evapora el filtrado a vacío a la temperatura ambiente, se

1 tritura el residuo resultante con cloroformo:metanol y se separa el precipitado resultante por filtración para obtener 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α , 21-pentol-3,20-diona-21-acetato.

5 (2) 9 α -Fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α , 21-pentol-3,20-diona-6,7-ortopropionato de n-butilo-21-acetato

10 A 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α ,21-pentol-3,20-diona-21-acetato (3 g) en sulfóxido de dimetilo (15 ml) se añade ortopropionato de tri-n-butilo (5,4 ml) y ácido toluen-p-sulfónico monohidratado (0,225 g) y se agita a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua (500 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). Se extrae la
15 mezcla acuosa con acetato de etilo, se lavan con agua los extractos reunidos, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar un residuo que comprende 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α , 21-pentol-3,20-diona-6,7-ortopropionato de n-butilo-21-acetato.

20 (3) 9 α -Fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α , 21-pentol-3,20-diona-6-propionato-21-acetato

25 Se disuelve el producto de la Preparación 11A(2) en ácido acético glacial (50 ml) y agua (1 ml). Se deja la mezcla de reacción en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte luego la misma en agua helada (500

1 ml) y se separa el precipitado resultante por filtración. Se lava el precipitado con agua y se seca a la temperatura ambiente para dar 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α -21-pentol-3,20-diona-6-propionato-21-
5 -acetato.

(4) 9 α -Fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato

A 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α ,21-pentol-3,20-diona-6-propionato-21-acetato

10 (3 g) en acetona (750 ml) se añade una solución de acetato de sodio (21 g), agua (60 ml) y ácido acético (15 ml) seguida por un lodo de acetato cromoso (recientemente preparado a partir de 70 g de cloruro crómico reducido por amalgama de zinc seguido por tratamiento con acetato de sodio
15 de acuerdo con procedimientos conocidos). Se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 2,5 horas, se filtra y se evapora. Se añade agua al residuo resultante, se extrae con acetato de etilo, se lavan con agua los extractos orgánicos reunidos, se seca y se evapora a vacío
20 para dar un residuo que comprende 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato. Se purifica por recristalización en acetona:hexano; punto de fusión 181-185°C; $\left[\alpha \right]_D^{26} + 48,7^\circ$ (dimetilformamida).

25 B. Se trata cada uno de los compuestos 9 α -cloro-16 α -metil-

1 -1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato, 9 α -bromo-16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α -21-triol-3,20-diona-21-acetato y 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α -21-triol-3,20-diona-21-acetato de un modo similar al de la Preparación 11A para obtener, respectivamente, 9 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato, 9 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato y 16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato.

10

C. (1) Análogamente, tratando de acuerdo con los procedimientos de la Preparación 11A los pregnatrienos preparados en las Preparaciones 1-8, se obtienen los correspondientes 7 β -hidroxi-1,4-pregnadienos.

15

(2) Similarmente, tratando de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 11A los correspondientes derivados 9 α -fluoro-, 9 α -cloro-, y 9 α -bromo- de los 1,4,6-pregnatrienos insustituídos en la posición 9 preparados en las Preparaciones 1-8, se obtienen los correspondientes 7 β -hidroxi-9 α -fluoro-1,4-pregnadienos.

20

D. 7 β -Hidroxi-16-metilen-1,4-pregnadienos

(1) Se prepara 16 β -metil-16 α ,17 α -óxido-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato a partir de 16 β -metil-16 α ,17 α -óxido-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato y tetróxido de osmio en dioxano y pi-

25

1 ridina por el método de la Preparación 11A.

(2) 16-Metilen-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α ,21-pentol-3,20-diona-21-acetato

5 A una solución de 16 β -metil-16 α ,17 α -óxido-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,21-tetrol-21-acetato (100 mg) y ácido toluen-p-sulfónico (10 mg) en ácido acético (1 ml) a 5°C, se añade anhídrido trifluoroacético (0,1 ml). Se deja en reposo la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 25 minutos, se vierte luego en agua y se recoge por filtración 16-metilen-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α ,21-pentol-3,20-diona-21-acetato.

10 (3) Se prepara 16-metilen-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato a partir de 16-metilen-1,4-pregnadieno-6 β ,7 β ,11 β ,17 α ,21-pentol-3,20-diona-21-acetato por procedimientos similares a los de las Preparaciones 11A(2), (3) y (4).

15 (4) De manera similar, se trata cada uno de los compuestos 16 β -metil-16 α ,17 α -óxido-1,4,6-pregnatrieno-21-ol-3,11,20-triona-21-acetato, sus derivados 9 α -fluoro y 9 α -cloro, 9 α -fluoro-16 β -metil-16 α ,17 α -óxido-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato y 16 β -metil-16 α ,17 α -óxido-9 α -cloro-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato de un modo semejante al de las Preparaciones 11D(1)-(3) para obtener, respectivamente, 16-metilen-1,4-pregnadieno-7 β ,11 α ,21-triol-3,11,20-triona-21-acetato,

1 sus derivados 9 α -fluoro- y 9 α -cloro, 9 α -fluoro-16-metil-
len-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-
-acetato y 9 α -cloro-16-metilen-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,
17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato.

5

PREPARACION 12

4,6-Pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-dionas oxigenadas en la
posición 11, y ésteres de las mismas

10 En los procedimientos de las Preparaciones 1 y 4,
utilizando como compuestos de partida los derivados 1,2-di-
hidrogenados de los 1,4-pregnadienos citados en ellas, se
obtienen 1,2-dihidro-4,6-pregnadienos correspondientes a
los 1,4,6-pregnatrienos de las Preparaciones 1 y 4 que,
cuando se someten a los procedimientos de las Preparaciones
2, 3, y 9, producirán 4,6-pregnadienos correspondientes a
15 los 1,4,6-pregnatrienos citados en ellas.

EJEMPLO 1

7 α -Cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
-diona-17,21-dipropionato

20 A. Se añade 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato (2,0 g) a dioxano
(24 ml) que se ha saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso
seco. Se agita a la temperatura ambiente durante 16 ho-
ras, se vierte en agua helada (600 ml). Se separa el preci-
pitado resultante por filtración, se lava el precipitado
25 con agua y se seca al aire. Se separan los componentes de

1 este precipitado sobre gel de sílice por cromatografía en
 capa delgada utilizando como disolvente de revelado éter:
 hexano (2:1), y se eluye con acetato de etilo la banda que
 contiene 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-
 5 -triol-3,20-diona-17,21-dipropionato detectada por la luz
 ultravioleta. Se evaporan los productos eluidos con aceta-
 to de etilo combinados y se tritura el residuo resultante
 con acetona:éter, después de lo cual se separa por filtra-
 ción y se seca el precipitado triturado para obtener 7 α -
 10 -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
 -diona-17,21-dipropionato.

Alternativamente, el compuesto de este Ejemplo
 se prepara de acuerdo con los procedimientos 1B y 1C si-
 guientes.

15 B. 7 α -Cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,
20-triona-17,21-dipropionato

Se satura tetrahidrofurano seco (137 ml) a 0°C
 con cloruro de hidrógeno gaseoso seco. Se añade 16 α -metil-
 -1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-
 20 -dipropionato (6,85 g) y se agita la mezcla de reacción a
 0°C durante 1 hora. Se vierte en agua con hielo (1 litro)
 y se agita durante 1/2 hora. Se separa el precipitado re-
 sultante por filtración, se lava con agua, y se seca al ai-
 re, para dar 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-
 25 -diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato. Se purifica por

- 1 recristalización en metanol:acetona que contiene trazas de óxido de propileno; $[\alpha]_D^{26} + 76,2^\circ$ (dimetilformamida); $[\eta]^{25} + 520, 518$; p.f. 180-183°C; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 238 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15,800$).
- 5 C. A una solución de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato (3,2 g) en tetrahidrofurano (24 ml) y metanol (8 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se añade borohidruro de sodio (0,697 g) y se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos a 0°C. Se
- 10 vierte en agua helada (1,8 litros) y 250 ml de ácido clorhídrico 1N. Se separa por filtración el precipitado resultante y se seca al aire para dar 7 α -cloro-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato. Se purifica por recristalización dos veces en acetona:metanol:éter iso-
- 15 propílico; p.f. 212-216°C; $[\alpha]_D^{26} + 42,6^\circ$ (dimetilformamida); $[\eta]^{25} + 522, 520$; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{metanol}} 242 \text{ nm}$ ($\epsilon 15.600$); $\nu_{\text{máx}}^{\text{Nujol}} 1743, 1730, 1720, 1652, 1610, 1595 \text{ cm}^{-1}$; RMN (SODM- d_6) δ 0,84 (C_{16} -CH₃, d 7Hz), 1,02 (C_{13} -CH₃, s), 1,42 (C_{10} -CH₃, s), 4,38 (11 α -H, mult.), 4,67 (7 β -H, mult), 4,80 (C_{21} -H, s), 5,95 (C_4 -H, s), 6,20 (C_2 -H, dd J10,2Hz), 7,35 (C_1 -H, d J10Hz).
- 20

EJEMPLO 2

7 α -Bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato

- 25 A. Se añade 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-

1 triol-3,20-diona-17,21-dipropionato (0,29 g) a una solu-
ción de bromuro de hidrógeno seco al 30% peso/vol en áci-
do acético (4 ml) preenfriada a 0°C. Se agita la mezcla de
5 reacción a 0°C durante 1 hora, se vierte en agua helada, se
separan los sólidos resultantes por filtración, y se lava
el precipitado con agua, secándolo a continuación. Se pu-
rifica por trituración con acetona;éter; se seca el preci-
pitado triturado para obtener 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-
-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropio-
10 nato (0,19 g).

Alternativamente, el compuesto de este ejemplo se
prepara de acuerdo con los procedimientos siguientes 2B y
2C.

15 B. 7 α -Bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11-
20-triona-17,21-dipropionato

A una solución de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-
-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato (0,5 g)
en ácido acético glacial (2 ml), a 0°C, se añade una solu-
ción recientemente preparada de bromuro de hidrógeno gaseo-
20 so seco (3 g) en ácido acético glacial (8 ml) a 0°C. Se
agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C, se vier-
te la misma en agua helada (400 ml), se agita durante 30
minutos, se separa por filtración el precipitado resultan-
te y se lava con agua hasta que los lavados acuosos son
25 neutros. Se seca al aire para obtener 7 α -bromo-16 α -metil-

- 1 -1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona-17, 21-dipropionato (0,51 g); $[\alpha]_D^{26} + 105,1^\circ$ (dimetilformamida),
 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 238 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15.400$).
- 5 C. A una mezcla de 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona-17, 21-dipropionato (2,84 g) y borohidruro de sodio (0,573 g) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, se añade metanol (8 ml) preenfriado a 0°C y se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos a 0°C. Se vierte la
- 10 mezcla de reacción en agua con hielo (2 litros) y ácido clorhídrico 1N (300 ml), se separa por filtración el precipitado resultante y se lava con agua. Se seca al aire para obtener 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17, 21-dipropionato (2,6 g). Se purifica por recristalización en acetona:éter:hexano; 1,44
- 15 g; p.f. $> 295^\circ\text{C}$.; $[\alpha]_D^{26} + 37,3^\circ$ (dimetilformamida);
 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{metanol}} 242 \text{ nm}$ ($\epsilon 15.350$); $\nu_{\text{máx}}^{\text{Nujol}} 1743, 1735,$
 1660, 1612, 1600 cm^{-1} ; RMN (SODM- d_6) δ 0,85 ($\text{C}_{16}\text{-CH}_3$, d 7Hz), 1,03 ($\text{C}_{13}\text{-CH}_3$, s), 1,43 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$, s), 4,38 (11 α -H, mult.), 4,75 (7 β -H, mult.), 4,81 ($\text{C}_{21}\text{-H}$, s),
 20 5,86 ($\text{C}_4\text{-H}$, s), 6,19 ($\text{C}_9\text{-H}$, dd J10, 2Hz), 7,31 ($\text{C}_1\text{-H}$, d J10 Hz).

EJEMPLO 3

7 α -Bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17-benzoato-21-acetato

- 25 A. A 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-

1 -diona-17-benzoato-21-acetato (0,31 g) se añade una solu-
ción de bromuro de hidrógeno seco al 30% en ácido acético
glacial (6,2 ml) a 0°C. Al cabo de 1 hora a 0°C, se vierte
5 la mezcla en agua helada, se separa por filtración el pre-
cipitado resultante, se lava con agua y se seca al aire.
Se purifica por cromatografía en capa delgada sobre gel de
sílice utilizando como disolvente de revelado éter:hexano
(2:1) y eluyendo con acetato de etilo la banda que contiene
el producto deseado, detectado por luz ultravioleta. Se eva-
10 poran los productos de elución con acetato de etilo combina-
dos para dar un residuo que comprende 7 α -bromo-16 α -metil-
-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-
-21-acetato. Se purifica además el residuo por trituración
con éter isopropílico (rendimiento, 0,125 g).

15 Alternativamente, el compuesto de este ejemplo se
prepara de acuerdo con los procedimientos siguientes 3B y
3C.

B. 7 α -Bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,
20-triona-17-benzoato-21-acetato

20 A una solución recientemente preparada de bromuro
de hidrógeno gaseoso (9,3 g) en ácido acético glacial (16
ml) a 0°C se añade gota a gota una solución de 16 α -metil-
-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona 17-benzoato
21-acetato (1,56 g) en ácido acético glacial (5 ml). Se agi-
25 ta la mezcla durante 1 hora a 0°C, se vierte en agua helada,

- 1 se agita la mezcla acuosa durante 30 minutos, se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca al aire para dar 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona 17-benzoato 21-acetato
- 5 (1,6 g). Se purifica ulteriormente por recristalización en acetona:hexano; p. f. 190-192,5 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{26} + 77,3^{\circ}$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}} 232 \text{ nm}$ ($\epsilon 27.600$).
- C. 7 α -Bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato
- 10 (1) A una mezcla de 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17-benzoato-21-acetato (1,05 g) y borohidruro de sodio (0,1 g) en atmósfera de nitrógeno a 0 $^{\circ}$ C se añade una solución preenfriada de tetrahydrofurano (7,5 ml) y metanol (2,5 ml) y se agita la mezcla de
- 15 reacción durante 25 minutos a 0 $^{\circ}$ C. Se vierte en agua con hielo (500 ml) y ácido clorhídrico 1N (100 ml). Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca al aire para obtener 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-
- 20 -pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato (0,53 g). Se purifica ulteriormente por recristalización en acetona:hexano:éter; p.f. 156-159 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{26} + 21,1^{\circ}$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}} 233 \text{ nm}$ ($\epsilon 26.800$);
- RMN (SODM-d₆) δ 0,89 (C₁₆-CH₃, d 77Hz), 1,12 (C₁₃-CH₃, s), 1,48 (C₁₀-CH₃, s) 2,13 (OAc, s), 4,46 (11 α -H, mult), 4,96 (C₂₁-H, quart.), 4,90 (7 β -H, mult.), 6,00 (C₄-H, s),
- 25

1 6,28 (C₂-H, d,d J10,2Hz), 7,39 (C₁-H, d, J10Hz), 7,50-8,00
(fenilo, mult.).

(2) Alternativamente, el compuesto de este ejemplo se prepara como sigue. A una mezcla de 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-
5 -pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17-benzoato-21-
-acetato (0,65 g) y borohidruro de sodio (61,7 mg) en atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente se añade
dimetilformamida (6,2 ml) y agua (0,3 ml). Se agita a la
temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1
10 hora y se vierte en una mezcla de agua (200 ml) y ácido
clorhídrico 1N (50 ml). Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca al aire, para dar 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato. Se purifica adicionalmente por recristalización en éter:acetona.
15

EJEMPLO 4

7 α -Cloro y 7 α -bromo-11-oxo-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-dionas y ésteres de las mismas

A. Derivados clorados en posición 7 α

20 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1B, se trata cada uno de los siguientes 11-oxo-1,4,6-pregnatrienos con cloruro de hidrógeno seco en tetrahidrofurano: los ésteres de 21-acetato, 21-n-butirato, 21-isobutirato, 21-valerato, 21-caprilato, 21-(1'-adamantil)-carboxilato,
25 21-(1'-adamantil)-acetato, 21-benzoato, y 21-p-metoxibenzoa-

- 1 to de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-17-propionato;
- 5 los ésteres de 21-acetato, 21-n-butirato, 21-
-isobutirato, 21-valerato, 21-caprilato, 21-(1'-adamantil)-
-carboxilato, 21-(1'-adamantil)-acetato, 21-benzoato y 21-
-p-metoxibenzoato de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-17-n-butirato;
- 10 los ésteres de 21-acetato, 21-n-butirato, 21-iso-
butirato, 21-valerato, 21-caprilato, 21-(1'-adamantil)-
-carboxilato, 21-(1'-adamantil)-acetato, 21-benzoato y 21-
-p-metoxibenzoato de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-
-diol-3,11,20-triona-17-benzoato;
- 15 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11-
20-triona-17,21-diacetato;
- 15 los ésteres de 21-acetato, 21-propionato y 21-
-valerato de 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-
-3,11,20-triona-17-valerato;
- 20 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,
20-triona-17-isobutirato-21-acetato;
- 25 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,
20-triona-17-dodecanoato-21-propionato;
- y los epímeros en la posición 16 β y análogos
insustituídos en la posición 16 de los compuestos anterior-
res y los derivados sustituidos con metileno en la posi-
ción 16 correspondientes a los anteriores.

1 Se aísla y se purifica cada uno de los productos resultantes de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1B para obtener, respectivamente,

5 los ésteres de 21-acetato, 21-n-butirato, 21-iso-
butirato, 21-valerato, 21-caprilato, 21-(1'-adamantil)-car-
boxilato, 21-(1'-adamantil)-acetato, 21-benzoato y 21-p-me-
toxibenzoato de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-17-propionato;

10 los ésteres de 21-acetato, 21-n-butirato, 21-iso-
butirato, 21-valerato, 21-caprilato, 21-(1'-adamantil)-car-
boxilato, 21-(1'-adamantil)-acetato, 21-benzoato y 21-p-
metoxibenzoato de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-17-n-butirato;

15 los ésteres de 21-acetato, 21-n-butirato, 21-iso-
butirato, 21-valerato, 21-caprilato, 21-(1'-adamantil)-car-
boxilato, 21-(1'-adamantil)-acetato, 21-benzoato y 21-p-
-metoxibenzoato de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-17-benzoato;

20 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-
-3,11,20-triona-17, 21-diacetato;

los ésteres de 21-acetato, 21-propionato, y 21-va-
lerato de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-
-3,11,20-triona-17-valerato;

25 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-
-3,11,20-triona-17-isobutirato-21-acetato;

- 1 y 7α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-
-diol-3,11,20-triona-17-dodecanoato-21-propionato;
- 5 y los epímeros en la posición 16 β y análogos
insustituídos en la posición 16 de los compuestos anterior-
res y los derivados sustituidos con metileno en la posición
16 correspondientes a los anteriores.

B. Derivados bromados en la posición 7α

- 10 De una manera similar a la descrita en los Ejem-
plos 2B y 3B, se trata cada uno de los compuestos de parti-
da enumerados en el Ejemplo 4A con bromuro de hidrógeno se-
co en ácido acético glacial. Se aísla y se purifica cada
uno de los productos resultantes de un modo similar al des-
crito en los Ejemplos 2B y 3B para obtener, respectivamen-
te, los derivados bromados en la posición 7α correspondien-
tes a los productos clorados en la posición 7α del Ejemplo
15 4A.

Así, en particular, pueden obtenerse los compues-
tos siguientes por el método del Ejemplo 4(A) ó 4(B):

- 20 7α -cloro-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-21-
acetato p.f. 220-221°C; $[\alpha]_D^{26} + 113,3^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 238 nm ($\epsilon = 15.000$).

- 25 7α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
triona-21-acetato $[\alpha]_D^{26} + 101,6^\circ$ (dimetilformamida);
 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 240 nm ($\epsilon = 15.350$).

- 1 7 α -cloro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-21-acetato, p.f. 175-178°C.; $[\alpha]_D^{26} + 134,3^{\circ}$
(dimetilformamida) $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 237 nm ($\epsilon = 17.450$).
- 5 7 α -cloro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-17-benzoato 21-acetato, p.f. 209°C. (descomposi-
ción); $[\alpha]_D^{26} + 124,7^{\circ}$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$
233 nm ($\epsilon = 30.000$).
- 10 7 α -bromo-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17-
-acetato; p.f. 168°C, (descomposición); $[\alpha]_D^{26} + 100,7^{\circ}$
(dimetilformamida).
- 15 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-17,21-dibenzoato, p.f. > 285°C.; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 231 nm
($\epsilon = 31.500$); $[\alpha]_D^{26} + 65,8^{\circ}$ (dimetilformamida).
- 20 7 α -bromo-16 β -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-17-benzoato-21-acetato, p.f. 160°C. (descomposición);
 $[\alpha]_D^{26} + 131,9^{\circ}$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 235 nm
($\epsilon = 28.400$).

EJEMPLO 5

7 α -Cloro- y 7 α -bromo-11 β -hidroxi-1,4-pregnadieno-17 α ,21-
-diol-3,20-dionas y ésteres de las mismas

A. Por reducción de análogos de grupo cetona en posición 11

De una manera similar a la descrita en los Ejem-

25

24117

1 plos 1C, 2C y 3C, se trata cada uno de los 7 α -cloro- y
7 α -bromo-11-oxo-1,4-pregnadienos preparados en el Ejemplo
4 con borohidruro de sodio en tetrahidrofurano y metanol a
0 $^{\circ}$ C en atmósfera de nitrógeno, y luego se aísla y purifica
5 cada uno de los productos resultantes de una manera similar
a la descrita para obtener:

los derivados de grupo cloro y de grupo bromo en
la posición 7 α de cada uno de los ésteres 21-acetato, 21-
-n-butirato, 21-isobutirato, 21-valerato, 21-caprilato, 21-
10 -(1'-adamantil)-carboxilato, 21-(1'-adamantil)-acetato,
21-benzoato y 21-p-metoxibenzoato de 16 α -metil-1,4-pregna-
dieno-11 β ,17 α , 21-triol-3,20-diona-17-propionato, de 16 α -
-metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α , 21-triol-3,20-diona-17-
-n-butirato, y de 16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α , 21-
15 -triol-3,20-diona-17-benzoato;

los derivados de grupo cloro y de grupo bromo en
la posición 7 α de 16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α , 21-
-triol-3,20-diona-17, 21-diacetato;

los derivados de grupo cloro y de grupo bromo en
20 la posición 7 α de cada uno de los ésteres 21-acetato, 21-
-propionato, y 21-valerato de 16 α -metil-1,4-pregnadieno-
-11 β ,17 α , 21-triol-3,20-diona-17-valerato;

los derivados de grupo cloro y de grupo bromo en
la posición 7 α de 16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,
25 21-triol-3,20-diona-17-isobutirato-21-acetato;

1 y los derivados de grupo cloro y de grupo bromo en la posición 7α de 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β , 17α , 21-triol-3,20-diona-17-dodecanoato-21-propionato;

5 y los epímeros en posición 16β y análogos insustituídos en posición 16 de los anteriores y los derivados de grupo metileno en posición 16 correspondientes a los anteriores.

B. Alternativamente, los compuestos de este ejemplo se preparan por tratamiento del correspondiente 11β -hidroxil-1,4,6-pregnatrieno insustituído en posición 7, p.ej. el 21-acetato, 21-pivalato y 21-benzoato de 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β , 17α , 21-triol-3,20-diona, con cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno de la manera descrita en los Ejemplos 1A, 1B y 1C y aislamiento y purificación de cada uno de los productos resultantes de la manera descrita para obtener el 7α -cloro- y 7α -bromo-1,4-pregnadieno correspondiente.

Así, se pueden obtener en particular los compuestos siguientes por el método del Ejemplo 5(A) ó 5(B):

20 7α -cloro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β , 17α , 21-triol-3,20-diona-21-acetato, p.f. 197-203°C; $[\alpha]_D^{26} + 49,9^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 242$ ($\epsilon = 14.300$).

25 7α -cloro-1,4-pregnadieno- 11β , 17α , 21-triol-3,20-diona-21-acetato, p.f. 230-233°C; $[\alpha]_D^{26} + 60,8^\circ$ (dimetilfor-

- 1 mamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 243 nm ($\epsilon = 11.600$).
- 5 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dibenzoato, p.f. 230-234 $^{\circ}$ C; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 232 nm ($\epsilon = 39.800$); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 30,5^{\circ}$ (dimetilformamida).
- 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-benzoato, $[\text{M}]^{\dagger}$ 514, 512.
- 10 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-n-butirato-21-propionato; p.f. 155-160 $^{\circ}$ C.; $[\text{M}]^{\dagger}$ 536, 534.
- 15 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-di-n-butirato $[\text{M}]^{\dagger}$ 550, 548; p.f. 145-147 $^{\circ}$ C.; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 240 nm ($\epsilon = 16.500$); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 40,2^{\circ}$ (dimetilformamida).
- 20 7 α -cloro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato p.f. 195-198 $^{\circ}$ C.; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 69,3^{\circ}$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 235 nm ($\epsilon = 27.000$).
- 25 7 α -cloro-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, p.f. 125-130 $^{\circ}$ C.; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 31,3^{\circ}$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 240 nm ($\epsilon = 16.000$).

- 1 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato-21-isobutirato; $[\alpha]_D^{26}$ + 536, 534; RMN (SODM-d₆) δ 0,84, 1,04, 1,44, 4,69, 5,99, 6,24, 7,37.
- 5 7 α -cloro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato-21-n-butirato RMN (SODM-d₆) δ 0,92, 1,25, 1,44, 4,62, 4,72, 4,44, 6,00, 6,25, 7,39.
- 10 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato-21-valerato; p.f. 134-137°C.; MeOH $[\alpha]_D^{26}$ + 37,5 $^{\circ}$ (dimetilformamida); λ máx 240 nm (ϵ = 13.700).
- 15 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-isobutirato-21-acetato; $[\alpha]_D^{26}$ + 522, 520.
- 20 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato; $[\alpha]_D^{26}$ + 556, 554; RMN (SODM-d₆) δ 0,88, 1,12, 1,46, 4,73, 6,02, 6,26, 7,40, 7,50-8,00.
- 25 7 α -cloro-16-metileno-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato; RMN (SODM-d₆) δ 0,98; 1,44, 4,45, 4,73, 4,88, 5,50, 6,00, 6,26, 7,38.

- 1 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato-21-acetato; $[\alpha]_D^{25}$ 508, 506; RMN (SODM-d₆) δ 0,84, 1,01, 1,42, 4,84, 4,67, 4,40, 5,99, 6,24, 7,37.
- 5 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato-21-n-butirato; $[\alpha]_D^{25}$ 536, 534; RMN (SODM-d₆) δ 0,85, 1,02, 1,44, 4,69, 5,99, 6,25, 7,37.
- 10 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-valerato-21-acetato; $[\alpha]_D^{25}$ 536, 534.
- 15 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-n-butirato-21-acetato; $[\alpha]_D^{25}$ 522, 520.
- 20 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-pivalato; p.f. 227-230°C.; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 243 nm ($\epsilon = 13.900$); $[\alpha]_D^{25}$ 494, 492.
- 25 7 α -cloro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato, p.f. 228°C. (descomp.); $[\alpha]_D^{26}$ 78,3° (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 241 nm ($\epsilon = 15.500$).

- 1 3,20-diona-17,21-dipropionato; p.f. 125°C. (descomp.);
 $[\alpha]_D^{26} + 74,4^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 241 \text{ nm}$
 ($\epsilon = 15.200$).
- 5 7 α -bromo-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
 3,20-diona-17-benzoato-21-acetato; $[\text{M}]^+_{\text{MeOH}} 600, 598$; p.f.
 170°C. (descomp.); $[\alpha]_D^{26} + 72,8^\circ$; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 235 \text{ nm}$
 ($\epsilon = 26.500$).
- 10 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
 3,20-diona-17-n-butirato-21-propionato, p.f. 147°C. (des-
 comp.); $[\alpha]_D^{26} + 30,8^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$
 243 nm ($\epsilon = 15.600$).
- 15 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
 3,20-diona-17,21-di-n-butirato, p.f. 143-146°C.; $[\alpha]_D^{26} +$
 $31,8^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 243 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15.600$).
- 20 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
 3,20-diona-17-benzoato-21-propionato, p.f. 163-170°C.;
 $[\alpha]_D^{26} + 27,1^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 233 \text{ nm}$
 ($\epsilon = 27.900$).
- 25 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
 3,20-diona-17-benzoato-21-n-butirato, p.f. 138-144°C.;
 $[\alpha]_D^{26} + 24,2^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 234 \text{ nm}$
 ($\epsilon = 27.100$).

- 1 7 α -bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
-17,21-dipropionato $[\alpha]_D^{26} + 29,8^\circ$ (dimetilformamida);
MeOH $\lambda_{\text{máx}}$ 242 nm ($\epsilon = 15.700$).
- 5 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
3,20-diona-21-acetato $\lambda_{\text{máx}}$ MeOH 244 nm ($\epsilon = 13.700$);
 $[\text{M}]^+$ 496, 494.
- 10 7 α -bromo-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
3,20-diona-21-acetato, p.f. 165 $^\circ\text{C}$. (descomp.); $[\alpha]_D^{26} +$
64,6 $^\circ$; $\lambda_{\text{máx}}$ MeOH 242 nm ($\epsilon = 15.600$).
- 15 7 α -bromo-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α , 21-triol-
3,20-diona-17,21-dipropionato, p.f. 135-137 $^\circ\text{C}$.; $[\alpha]_D^{26}$
+ 66,4 $^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}$ MeOH 242 nm ($\epsilon = 15.500$).
- 20 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
3,20-diona-17-propionato-21-acetato $[\text{M}]^+$ 552, 550.
- 25 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
3,20-diona-17-propionato-21-n-butirato; $[\text{M}]^+$ 580, 578;
p.f. 153-155 $^\circ\text{C}$.; $[\alpha]_D^{26} + 34,7^\circ$ (dimetilformamida);
MeOH $\lambda_{\text{máx}}$ 241 nm ($\epsilon = 15.800$).

1 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-n-butirato-21-acetato.

5 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-valerato-21-acetato; $[\alpha]_D^{25}$ + 580, 578.

7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-valerato.

10 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato-21-isobutirato, p.f. 168-172 $^{\circ}$ C.; $[\alpha]_D^{25}$ + 580, 578; $[\alpha]_D^{26}$ + 36,3 $^{\circ}$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}$ MeOH 240 nm (ϵ = 15.500).

15 7 α -bromo-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato-21-acetato; $[\alpha]_D^{25}$ + 552, 550; RMN (SODM-d₆) δ 0,90, 1,44, 4,89, 5,96, 6,25, 7,38.

20 7 α -bromo-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-propionato-21-butirato; p.f. 145 $^{\circ}$ C.; $[\alpha]_D^{25}$ + 580, 578; RMN (SODM-d₆) δ 0,94, 1,28, 1,44, 4,90, 4,61, 4,45, 5,98, 6,28, 7,39.

EJEMPLO 6

25 Dihidrocarbilarboxilatos en posición 17,21 de 7 α ,9 α ,11 β -trihalo-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona

1 A. 7 α -Cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-
-3,20-diona-17,21-dipropionato

(1) A 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-
5 -triol-3,20-diona-17,21-dipropionato (0,37 g) en dimetil-
formamida (11,1 ml) y colidina (0,67 ml) se añade una solu-
ción al 3,5% en peso de dióxido de azufre en cloruro de me-
tanosulfonilo (0,22 ml). Se agita la mezcla de reacción a
0°C durante 1/2 hora, y luego a la temperatura ambiente du-
rante 1/2 hora. Se añade ácido clorhídrico acuoso 1N, se ex-
10 trae la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavan
con agua los extractos orgánicos reunidos, se secan sobre
sulfato de magnesio y se evaporan a vacío para dar un resi-
duo que comprende 7 α -cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregna-
trieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato. Se puri-
15 fica el residuo por trituración con éter y filtración del
precipitado resultante; p.f. 198-201°C; $[\alpha]_D^{26} + 26,3^\circ$
(dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 238 nm ($\epsilon = 16.500$).

(2) De manera similar, se trata cada uno de los compuestos
7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
20 -3,20-diona-17,21-dipropionato y 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-
pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-
-acetato en dimetilformamida y colidina con una solución
al 5,5% en peso de dióxido de azufre en cloruro de metano-
sulfonilo para obtener, respectivamente, 7 α -bromo-16 α -me-
25 til-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-

1 -dipropionato y 7 α -bromo-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato.

B. 7 α ,9 α ,11 β -Tricloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato

5 (1) A una solución de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato (0,18 g) en cloroformo (5 ml) y piridina (0,9 ml), se añade una solución de cloro gaseoso seco (28 mg, 1,1 equivalentes) en cloroformo (4 ml) y se deja la mezcla en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade cloruro de metileno (300 ml), se lava la mezcla de reacción sucesivamente con solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, ácido clorhídrico 1N, y agua, se seca sobre sulfato de magnesio

10 y se evapora. Se purifica el residuo resultante sobre gel de sílice por cromatografía en capa gruesa utilizando como disolvente de revelado cloroformo:acetato de etilo (9:1). Se separa la banda menos polar detectada por luz ultravioleta, y se eluye con acetato de etilo. Se evaporan los productos eluidos con acetato de etilo reunidos, para dar un residuo que comprende 7 α ,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-1,4-

15 -pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

20 Se purifica además por trituración con acetona, y se separa por filtración el precipitado triturado; p.f. 225-228 $^{\circ}$ C;

λ ^{MeOH} 236 nm (ϵ = 15.600).
máx

25 (2) De manera similar, se tratan los 7 α -bromo-1,4,9(11)-

1 -pregnatrienos preparados en el Ejemplo 6A(2) con cloro
para obtener, respectivamente, 7 α -bromo-9 α ,11 β -dicloro-
16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-
-dipropionato y 7 α -bromo-9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-
5 -pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17-benzoato-21-aceta-
to.

C. 7 α ,9 α -Dicloro-11 β -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-
-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato

(1) A una solución de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-preg-
10 natrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato (0,5
g) en cloroformo (10 ml) y piridina (1 ml), se añade una
solución de fluoruro de hidrógeno (5 g) en tetrahidrofurano
(5 ml) seguida por N-clorosuccinimida (128 mg). Se diluye
la mezcla de reacción con suficiente cloruro de metileno
15 para formar una solución, y se agita la mezcla de reacción
durante 48 horas a la temperatura ambiente. Se vierte la
mezcla de reacción en carbonato de sodio acuoso, se extrae
la mezcla acuosa con cloruro de metileno, los extractos
orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con agua, con
20 ácido clorhídrico diluido y finalmente con agua. Se seca
sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para dar
un residuo que comprende 7 α ,9 α -dicloro-11 β -fluoro-16 α -
-metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipro-
pionato. Se purifica el residuo por trituración con éter,
25 filtración y recristalización en acetona:hexano.

1 (2) De manera similar, se tratan los 7 α -bromo-1,4,9(11)-
-pregnatrienos preparados en el Ejemplo 6A(2) en cloroformo
con fluoruro de hidrógeno y N-clorosuccinimida en pre-
sencia de piridina y se aíslan los productos resultantes
5 para obtener, respectivamente, 7 α -bromo-9 α -cloro-11 β -
-fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-dio-
na-17,21-dipropionato y 7 α -bromo-9 α -cloro-11 β -fluoro-
-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17-
-benzoato-21-acetato.

10 D. 7 α -Cloro-9 α -bromo-11 β -fluoro-16 α -metil-1,4-pregna-
dieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato

(1) A una solución de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-preg-
natrieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato (0,5
g) en cloroformo (10 ml) y piridina (1 ml) se añade una
15 solución de fluoruro de hidrógeno (5 g) en tetrahidrofura-
no (5 ml) seguida por N-bromoacetamida (130 mg). Se diluye
la mezcla de reacción con suficiente cloruro de metileno
para formar una solución y se agita durante 48 horas a la
temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en
20 carbonato de sodio acuoso, se extrae la mezcla acuosa con
cloruro de metileno y los extractos orgánicos reunidos se
lavan sucesivamente con agua, ácido clorhídrico diluido y
agua. Se seca la solución sobre sulfato de magnesio, se fil-
tra y se evapora. Se disuelve el residuo resultante en ace-
25 tona:éter y se filtra a través de una columna de Florisil,

1 eluyendo con éter. Se reúnen los productos eluidos y se evaporan a vacío para dar un residuo que comprende 7α -cloro- 9α -bromo- 11β -fluoro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 17α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

5 (2) En el procedimiento que antecede, utilizando como compuestos de partida los 7α -bromo-1,4,9(11)-pregnatrienos preparados en el Ejemplo 6A(2), se obtienen respectivamente 7α , 9α -dibromo- 11β -fluoro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 17α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato y 7α , 9α -dibromo- 11β -fluoro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 17α ,21-diol-
10 -3,20-diona-17-benzoato-21-acetato.

E. 7α - 11β -Dicloro- 9α -bromo- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 17α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato

(1) A una solución agitada de 7α -cloro- 16α -metil-1,4,9
15 (11)-pregnatrieno- 17α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato (0,5 g) en cloroformo (10 ml) y piridina (1 ml) a -20°C , se añade N-bromoacetamida (130 mg) y una solución de cloruro de hidrógeno (100 mg) en tetrahidrofurano (5 ml). Se continúa la agitación a -20°C durante 15 minutos, y luego se
20 deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 15 minutos más. Se añade cloruro de metileno a la mezcla de reacción y se lava la mezcla de reacción resultante con solución de tiosulfato, con agua, con bicarbonato de sodio
25 acuoso al 10% y finalmente con agua. Se seca sobre sulfato

1 de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se recristaliza el residuo resultante en acetona-hexano para dar 7 α ,11 β -dicloro-9 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

5 (2) En el procedimiento anterior, cuando se utilizan como compuestos de partida los 7 α -bromo-1,4,9(11)-pregnatrienos preparados en el Ejemplo 6A(2), se obtienen respectivamente 7 α ,9 α -dibromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17,21-dipropionato y 7 α ,9 α -
10 -dibromo-11 β -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato.

F. Se trata cada una de las 7 α -cloro- y 7 α -bromo-11 β -hidroxi-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-dionas preparadas en el Ejemplo 5 de una manera similar a la descrita
15 en el Ejemplo 6A, seguido por reacción de las 7 α -cloro y 7 α -bromo-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-dionas resultantes con cloro de la manera descrita en el Ejemplo 6B ó con una mezcla de reactivos halogenantes de un modo semejante al descrito en el Ejemplo 6C-6E para obtener las
20 correspondientes 7 α -cloro- y 7 α -bromo-9 α ,11 β -dihalo-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-dionas, p.ej. 7 α ,9 α ,11 β -tricloro-1,4-pregnadieno-17,21-diol-3,20-diona-21-acetato, p.f. 299-301°C; $[\alpha]_D^{26} + 71,1^{\circ}$ (dimetilformamida);
 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 239 nm ($\epsilon = 14.500$).

25

24117

1

EJEMPLO 77 α -Cloro-9 α -halo-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-dionasA. 7 α -Cloro-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato

5

A 9 α -fluoro-16 α -metil- 1,4-pregnadieno-7 β ,
11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato (0,5 g) en clo-
ruro de metileno (100 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno
se añade N,N-diethyl-1,2,2-triclorovinilamina (1,67 ml).
Se agita a 0°C durante 7 horas, se evapora a vacío, se car-
ga el residuo resultante en una columna de gel de sílice
(50 g) y se eluye con cloroformo:acetato de etilo (3:1).
Se reúnen las fracciones semejantes que contienen el com-
puesto deseado determinado por cromatografía en capa del-
gada, y se evapora. Se purifica además el residuo resul-
tante sobre placas de gel de sílice en capa delgada, reve-
lando con cloroformo:acetato de etilo (3:1). Se separa la
banda que contiene el producto deseado detectado por medio
de luz ultravioleta, y se eluye con acetato de etilo. Se
evapora el producto eluido para dejar un residuo que com-
prende 7 α -cloro-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-
-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato. Se purifica
adicionalmente por recristalización en acetona:hexano;

10

15

20

$[\alpha]_D^{25} + 470, 468$; RMN (SODM-d₆) δ 0,82, 0,90, 1,50, 4,17,
4,55, 4,95, 6,09, 6,27, 7,32.

25

B. En el procedimiento del Ejemplo 7A, si se parte de cada

1 uno de los compuestos análogos sustituidos con cloro y
 con bromo en la posición 9α del compuesto de partida 9α -
 fluoro- 7β -hidroxi-1,4-pregnadieno, se obtienen los corres-
 pondientes derivados sustituidos con cloro en la posición
 5 7α , esto es, $7\alpha,9\alpha$ -dicloro- 16α , metil-1,4-pregnadieno-
 $11\beta,17\alpha,21$ -triol-3,20-diona-21-acetato y 7α -cloro- 9α -
 -bromo- 16α -metil-1,4-pregnadieno- $11\beta,17\alpha,21$ -triol-3,20-
 -diona-21-acetato, respectivamente.

C. Análogamente, utilizando como materias de partida los
 10 derivados sustituidos con el grupo hidroxi en la posición
 7β preparados en la Preparación 11 en el procedimiento
 del Ejemplo 7A, se obtienen 7α -cloro- 9α -fluoro- 16α -me-
 til-1,4-pregnadieno- $11\beta,17\alpha,21$ -triol-3,20-diona-17,21-
 -dipropionato, 7α -cloro- 9α -fluoro- 16α -metil-1,4-pregna-
 15 dieno- $11\beta,17\alpha,21$ -triol-3,20-diona-17-benzoato-21-propio-
 nato, 7α -cloro- 9α -fluoro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β
 $17\alpha,21$ -triol-3,20-diona-17-n-butirato-21-propionato, sus
 análogos sustituidos con bromo y con cloro en la posición
 9α , sus epímeros sustituidos con metilo en la posición
 20 16β y los análogos insustituidos en la posición 16 y los
 derivados sustituidos con metileno en la posición 16 corres-
 pondientes a los mismos.

EJEMPLO 8

7α -Fluoro-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

A. 7α -Fluoro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- $11\beta,17\alpha,21$ -triol-
 -3,20-diona-21-acetato

- 1 A 16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 β , 11 β , 17 α , 21-
-tetrol-3,20-diona-21-acetato (0,13 g) en cloruro de me-
tileno (15 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se añade
5 N-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)-dietilamina (fluoramina)
(0,286 ml). Se agita a 0°C durante 18 horas, después de
lo cual se evapora a vacío y se purifica el residuo resul-
tante por cromatografía en capa delgada, revelando con clo-
roformo:acetato de etilo (5:2) para obtener una mezcla que
10 comprende 7 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α ,
21-triol-3,20-diona-21-acetato y 16 α -metil-1,4,6-pregna-
trieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-21-acetato. Se trata
la mezcla anterior (55 mg) en dioxano (0,58 ml) y piridi-
na (3 gotas) con tetróxido de osmio (10 mg) a la tempera-
tura ambiente durante 5 días. Se satura la mezcla de reac-
15 ción con sulfuro de hidrógeno, se filtra la mezcla de reac-
ción, se evapora el filtrado a vacío a la temperatura am-
biente, y se purifica el residuo resultante por cromato-
grafía en capa delgada sobre gel de sílice, revelando con
cloroformo:acetato de etilo (2:1). Se evaporan los produc-
20 tos de elución reunidos que contienen el producto deseado
y se tritura el residuo resultante con éter:hexano para
obtener 7 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α ,
21-triol-3,20-diona-21-acetato; $[M]^d_4$ 434; RMN (SODM-d₆)
 δ 0,80, 0,91, 1,42, 4,36, 4,89, 4,92, 5,99, 6,21, 7,37.
25 B. 7 α , 9 α -Difluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α ,
21-triol-3,20-diona-21-acetato

1 A 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β
 17 α ,21-tetrol-3,20-diona 21-acetato (0,35 g) en cloruro
 de metileno (350 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se
 añade fluoramina (0,76 ml). Se agita a 0°C durante 24 ho-
 5 ras, y se evapora la mezcla de reacción resultante a va-
 cío. Se somete a cromatografía el residuo resultante sobre
 gel de sílice por cromatografía en capa delgada, revelan-
 do con cloroformo:acetato de etilo (2:1) y eluyendo con
 acetato de etilo la banda que contiene el producto desea-
 do identificada bajo luz ultravioleta. Se evaporan los
 10 productos de elución combinados para dejar un residuo de
 7 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-
 -triol-3,20-diona-21-acetato. Se purifica además por re-
 cristalización en acetona:metanol:hexano; p.f. 234-237°C;
 15 $[\alpha]_D^{26} + 45,4^\circ$ (dimetilformamida).
 C. Análogamente, tratando los 7 β -hidroxi-1,4-pregnadienos
 preparados como se ha descrito en la Preparación 11 con
 fluoramina de acuerdo con los procedimientos de los Ejem-
 plos 8A y 8B, se obtiene el correspondiente 7 α -fluoro-
 20 -1,4-pregnadieno, p.ej. 7 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,
 21-triol-3,20-diona-21-acetato; p.f. 243-246°C; $[\alpha]_D^{26}$
 + 62,7°.

EJEMPLO 9

25 7 α -Yodo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas insustituídas en la
posición 9 α

24117

1 A. 7 α -Yodo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-diona-21-acetato

5 Se añade 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,
 21-triol-3,20-diona-21-acetato (0,1 g) a una solución de
 yoduro de hidrógeno seco (0,512 g) en ácido acético gla-
 10 cial (2 ml) y se agita la mezcla de reacción a la tempe-
 ratura ambiente durante 50 minutos. Se vierte en agua con
 hielo, se separa por filtración el precipitado y se seca;
 se tritura con éter, se separa por filtración el sólido,
 se disuelve el mismo en cloruro de metileno, se lava la
 solución de cloruro de metileno con solución acuosa 0,1N
 de tiosulfato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato
 de magnesio y se evapora a vacío. Se tritura el residuo
 15 resultante con hexano y se filtra para obtener 7 α -yodo-
 -16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
 -21-acetato (8 mg); $[\alpha]_D^{26}$ + 542.

20 B. De manera similar, se trata cada una de las 1,4,6-preg-
 natrieno-3,20-dionas insustituidas en la posición 9 prepa-
 radas en las Preparaciones 1-10 con yoduro de hidrógeno en
 ácido acético de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo
 9A para obtener la correspondiente 7 α -yodo-1,4-pregnadie-
 no-3,20-diona insustituida en la posición 9, p.ej. 7 α -yo-
 do-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dio-
 na-17,21-dipropionato, p.f. 150 $^{\circ}$ C (descomposición), $[\alpha]_D^{26}$
 24 + 22,0 $^{\circ}$ (dimetilformamida), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 241 nm ($\epsilon = 14.500$);

- 1 su análogo en la posición 16 β , $[\alpha]_D^{26} + 52,0^\circ$ (dimetil-
formamida), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 241 nm ($\epsilon = 14.500$) y 7 α -yodo-
-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
-17-benzoato-21-acetato, $[\alpha]_D^{26} + 34,3^\circ$ (dimetilformami-
5 da); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 233 nm ($\epsilon = 24.400$).

EJEMPLO 10

7 α -Bromo-9 α -halo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

- A. 7 α -Bromo-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato

- 10 A una solución de 7 β -hidroxi-9 α -fluoro-16 α -me-
til-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-aceta-
to (0,1 g) y bromuro de litio (0,1 g) en cloruro de metile-
no (100 ml) enfriada a 0°C, se añade fluoramina (0,23 ml).
Se agita a 0°C durante 24 horas y luego se evapora a vacío.
15 Se disuelve el residuo resultante en cloroformo, se lava
la solución clorofórmica con agua, se seca la misma sobre
sulfato de magnesio y se evapora. Se purifica por cromato-
grafía en capa delgada utilizando como disolvente de reve-
lado cloroformo:acetato de etilo (2:1). Se separa la banda
20 que contiene el producto deseado identificado por luz ul-
travioleta, y se eluye con acetato de etilo. Los productos
de elución con acetato de etilo reunidos, se evaporan a
vacío, para obtener un residuo que comprende 7 α -bromo-9 α -
-fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-
25 -diona-21-acetato.

- 1 B. En el procedimiento del Ejemplo 10A, si se parte de cada uno de los análogos sustituidos con cloro y con bromo en la posición 9α , del compuesto de partida 9α -fluoro- 7β -hidroxi-1,4-pregnadieno, se obtiene el correspondiente
- 5 derivado sustituido con bromo en la posición 7α , es decir 7α -bromo- 9α -cloro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β , 17α , 21-triol-3,20-diona-21-acetato y 7α , 9α -dibromo- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β , 17α , 21-triol-3,20-diona-21-acetato, respectivamente.
- 10 C. Análogamente, por tratamiento de cualquiera de los 7β -hidroxi-1,4-pregnadienos preparados en la Preparación 11 con fluoramina y bromuro de litio de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A, se obtiene el correspondiente derivado de 7α -bromo-1,4-pregnadieno.
- 15 D. En el procedimiento del Ejemplo 10A, empleando en sustitución del bromuro de litio una cantidad equivalente de cloruro de litio y utilizando tetrahidrofurano como disolvente en lugar de cloruro de metileno, se obtiene el correspondiente compuesto sustituido con cloro en la posición 7α ,
- 20 esto es 7α -cloro- 9α -fluoro- 16α -metil-1,4-pregnadieno- 11β , 17α , 21-triol-3,20-diona-21-acetato.

EJEMPLO 11

7α -Halo-21-desoxi-1,4-pregnadieno-3,20-dionas y ciertos derivados éster en posición 21

- 25 A. 7α -Cloro-21-desoxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona

- 1 (1) 7 α -Cloro-1,4-pregnadien-17 α -ol-3,20-diona y su acetato en la posición 17

5 A 17 α -hidroxi-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona (0,5 g) se añade ácido acético glacial (20 ml) saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso seco, y cloruro de litio (2 g). Se agita a la temperatura ambiente durante 45 minutos, se vierte luego en una solución acuosa de carbonato de sodio y se extrae la mezcla acuosa con éter. Se lavan con agua los extractos orgánicos reunidos, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para dejar un residuo que comprende 7 α -cloro-1,4-pregnadieno-17 α -ol-3,20-diona. Se purifica por recristalización en metanol; p.f. 229-231°C;

10 $[\alpha]_D^{26} + 50,7^\circ$ (dioxano).

7 α -Cloro-17 α -acetoxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona

15 (P.f. 200-206°C; $[\alpha]_D^{26} + 4,8^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 242 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16.100$), puede prepararse análogamente a partir de 17 α -acetoxi-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona.

20 (2) En el procedimiento anterior, utilizando como compuestos de partida el 17-propionato, 17-n-butirato, 17-valerato y 17-benzoato de 1,4-pregnadieno-11 β , 17 α -diol-3,20-diona, se obtienen los correspondientes derivados sustituidos con cloro en la posición 7 α , es decir, el 17-propionato, 17-n-butirato, 17-valerato y 17-benzoato de 7 α -cloro-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α -diol-3,20-diona, respectivamente.

25 B. 7 α -Bromo-21-desoxi-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

1 (1) En el procedimiento del Ejemplo 11A(1), utilizando como reactivos una cantidad equivalente de bromuro de hidrógeno seco en lugar de cloruro de hidrógeno seco y una cantidad equivalente de bromuro de litio en lugar de cloruro de litio, se obtiene el correspondiente derivado sustituido con bromo en la posición 7α , es decir 7α -bromo-1,4-pregnadien-17 α -ol-3,20-diona.

7α -Bromo-17 α -acetoxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona

5
10
10 $([\alpha]_D^{26} + 5,7^\circ)$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 242 nm
($\epsilon = 14.000$) puede prepararse análogamente a partir de 17 α -acetoxi-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona.

(2) Se trata cada uno de los compuestos de partida del Ejemplo 11a(2) con bromuro de hidrógeno seco y bromuro de litio en ácido acético glacial del modo indicado en el Ejemplo 11B(1) para obtener, respectivamente, el 17-propionato, 17-n-butirato, 17-valerato y 17-benzoato de 7α -bromo-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α -diol-3,20-diona.

C. 7α -Fluoro-21-desoxi-1,4-pregnadieno-3,20-dionas y ciertos derivados éster en la posición 21

20 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8A, se trata cada uno de los compuestos 1,4-pregnadieno-7 β , 17 α -diol-3,20-diona y el 17-propionato, 17-n-butirato, 17-valerato y 17-benzoato de 1,4-pregnadieno-7 β , 11 β , 17 α -triol-3,20-diona con fluoramina en cloruro de metileno en atmósfera de nitrógeno. Se aísla y purifica cada

25

1 uno de los productos resultantes de un modo similar al
 descrito para obtener, respectivamente, 7α -fluoro-1,4-
 -pregnadieno-17 α -ol-3,20-diona y el 17-propionato, 17-n-
 -butirato, 17-valerato y 17-benzoato de 7α -fluoro-1,4-
 5 -pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona.
 7α -Fluoro-17 α -acetoxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona (p.f.
 262-265°C) y 7α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato (p.f. 157-
 161°C; $[\alpha]_D^{26} + 32,9^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 240 \text{ nm}$
 10 ($\epsilon = 15.900$) se pueden preparar análogamente a partir de
 1,4-pregnadieno-7 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-acetato y 16 α -
 -metil-1,4-pregnatrieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-
 -17,21-dipropionato.

D. 7α -Yodo-21-desoxi-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

15 De una manera similar a la descrita en el Ejem-
 plo 9A, se trata cada uno de los compuestos de partida de
 pregnatrieno del Ejemplo 11A(1) y 11A(2) con yoduro de hi-
 drógeno en ácido acético glacial y se aísla cada uno de
 los productos resultantes de la manera descrita para obte-
 20 ner, respectivamente, 7α -yodo-1,4-pregnadien-17 α -ol-
 -3,20-diona, y el 17-propionato, 17-n-butirato, 17-valera-
 to y 17-benzoato de 7α -yodo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 -
 -diol-3,20-diona.

7α -Yodo-17 α -acetoxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona
 25 (p.f. 144°C (descomposición); $[\alpha]_D^{26} - 3,5^\circ$ (dimetilforma-
 D

1 mida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 242 nm ($\epsilon = 15.100$) se puede preparar similarmente a partir de 17 α -acetoxi-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona.

EJEMPLO 12

5 7 α ,21-Dihalo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

A. Derivados sustituidos con cloro en la posición 7 α y con halógeno en posición 21

(1) 7 α ,21-Dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato.

10 Se prepara este compuesto por la reacción de 16 α -metil-21-cloro-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-dipropionato con cloruro de hidrógeno gaseoso seco en dioxano por el método del Ejemplo 1A: $[\text{M}]^d$ 458, 456, 454.

15 (2) Utilizando como compuesto de partida los análogos sustituidos con flúor y con bromo en la posición 21 del compuesto de partida sustituido con cloro en posición 21 del Ejemplo 12A(1), se obtienen los correspondientes derivados sustituidos con flúor y con bromo en dicha posición 21,

20 esto es, 7 α -cloro-21-fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato y 7 α -cloro-21-bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-dipropionato.

(3) En el procedimiento del Ejemplo 12A, utilizando compuestos de partida que tienen ésteres diferentes en el carbono 17, p.ej. el 17-n-butirato y el 17-benzoato correspon-

25

1 dientes al éster de 17-propionato citado en aquél, se ob-
 tiene el correspondiente derivado sustituido con cloro en
 la posición 7α y con halógeno en la posición 21, es decir
 el 17-n-butirato y el 17-benzoato de $7\alpha, 21$ -dicloro- 16α -
 5 -metil-1,4-pregnadieno- $11\beta, 17\alpha$ -diol-3,20-diona, de 7α -
 -cloro-21-fluoro-1,4-pregnadieno- $11\beta, 17\alpha$ -diol-3,20-dio-
 na y de 7α -cloro-21-bromo-1,4-pregnadieno- $11\beta, 17\alpha$ -diol-
 -3,20-diona.

(4) Utilizando como compuestos de partida los epímeros sus-
 tituidos con metilo en posición 16β o los derivados in-
 sustituidos en posición 16 ó sustituidos con metileno en
 posición 16 de los compuestos de partida sustituidos con
 metilo en posición 16α de los Ejemplos 12A(1)-(3), pue-
 den obtenerse los correspondientes derivados sustituidos
 15 con metilo en posición 16β , insustituidos en posición
 16 ó sustituidos con metileno en posición 16 de los pro-
 ductos dihalogenados en las posiciones 7α y 21 citados en
 aquéllos, p.ej. $7\alpha, 21$ -dicloro-1,4-pregnadieno- $11\beta, 17\alpha$ -
 -diol-3,20-diona-17-propionato; $[M]^{+} 472, 470, 468$;
 20 RMN (SODM- d_6) δ 0,87, 0,97, 1,41, 2,32, 4,41, 4,75, 5,95
 6,36, 7,35.

B. Derivados sustituidos con bromo y con yodo en posición
 7α , y con halógeno en posición 21

Se trata cada uno de los compuestos de partida
 25 de 1,4,6-pregnatrieno del Ejemplo 12A(1)-(4) con bromuro

1 de hidrógeno seco en ácido acético de una manera similar
a la descrita en el Ejemplo 2A y B o con yoduro de hidró-
geno seco en ácido acético de acuerdo con el procedimien-
to del Ejemplo 9A para obtener cada uno de los análogos
5 sustituidos con bromo y con yodo en la posición 7α corres-
pondientes a los derivados clorados en 7α del Ejemplo 12A,
p.ej. 7α -bromo-21-cloro-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-
-3,20-diona-17-propionato; RMN (SODM-d₆) δ 0,90, 1,00,
1,45, 2,33, 4,43, 4,85, 5,93, 6,21, 7,36.

10 C. Derivados fluorados en 7α y halogenados en 21

(1) 7α -Fluoro-21-cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α -diol-3,20-diona-17-propionato

15 Se prepara este compuesto por la reacción de
16 α -metil-21-cloro-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α -triol-
-3,20-diona-17-propionato con fluoramina en cloruro de me-
tileno en atmósfera de nitrógeno por el método del Ejemplo
8A.

20 (2) Utilizando como compuestos de partida los análogos
fluorado y bromado en posición 21 del compuesto de partida
clorado en 21 del Ejemplo 12C(1), se obtienen los corres-
pondientes derivados fluorado y bromado en 21, esto es
 7α -fluoro-21-bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -
-diol-3,20-diona-17-propionato y 7α ,21-difluoro-16 α -me-
til-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato.

25 (3) Utilizando los derivados fluorados y clorados en posi-

1 ción 9α de los compuestos de partida del Ejemplo 12C(1) y 12C(2), se producen los correspondientes derivados fluorados y clorados en 9α de los 7α -fluoro-1,4-pregnadienos obtenidos en aquél.

5. EJEMPLO 13

Otras 7α -halo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas insustituídas en 9

A. 1,4,6-Pregnatrieno-3,20-dionas insustituídas en 9α .

10 (1) De un modo similar al descrito en la Preparación 1A se trata cada una de las siguientes 1,4-pregnadieno-3,20-dionas con cloruro de hidrógeno gaseoso seco en dioxano y DDQ:

15 1) $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidenodioxi-1,4-pregnadieno- $11\beta, 21$ -diol-3,20-diona-21-acetato,

2) $14\alpha, 17\alpha$ -butilidenodioxi-1,4-pregnadieno- $11\beta, 21$ -diol-3,20-diona-21-acetato,

20 3) $2', 2'$ -dimetil-1,4-pregnadieno- $[\alpha-17, 16\alpha-d]$ - $1', 3'$ -oxatiolano-3,11,20-triona,

4) 11β -hidroxi- $2', 2'$ -dimetil-1,4-pregnadieno- $[\alpha-17, 16\alpha-d]$ - $1', 3'$ -oxatiolano-3,20-diona,

25 5) D-homo-1,4-pregnadieno- $17\alpha, 21$ -diol-3,11,20-triona-17, 21-dipropionato,

- 1 6) D-homo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
-17,21-di-n-butirato,
- 5 7) 11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-
-oato de n-butilo,
- 8) 2-cloro-11 β -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregna-
dien-21-oato de propilo,
- 10 9) 16 β -metil-20-clorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α -diol-3,20-diona-17-propionato,
- 10) 16 β -metil-20-fluorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-
-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato,
- 15 11) 16-metileno-20-clorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-
-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato,
- 12) 16-metileno-20-fluorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-
-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato,
- 20 13) 16-fluorometileno-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
-3,20-diona-17,21-dipropionato,
- 25 14) 16-clorometileno-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-17-benzoato-21-propionato,

- 1 15) 16-butilideno-1,4-pregnadien-17 α -ol-3,20-diona-17-
-propionato,
- 5 16) 16-etilideno-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-17,21-dipropionato,
- 17) 16 α ,17 α -ciclopentilidendioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,
21-diol-3,20-diona-21-acetato,
- 10 18) 16 β -metil-20-metoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,17 γ -
-diol-3,20-diona-17-propionato, y
- 19) 16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-
-21-pivalato

15

Se aísla y se purifica cada uno de los productos resultantes de un modo similar al descrito en la Preparación 1A para obtener el derivado deshidrogenado en 6 de cada uno de los compuestos de partida.

20

(2) Se trata cada uno de los compuestos siguientes con cloruro de hidrógeno seco en dioxano seguido por DDQ de la manera descrita en la Preparación 1A:

25

- 1) 14 α ,17 α -(2'-butenilidendioxi)-1,4-pregnadieno-11 β ,
21-diol-3,20-diona-21-isonicotinato, y
- 2) 11 β ,21-dihidroxi-2'-metil-5' β H-1,4-pregnadieno

1 $[17,16\alpha\text{-d}]$ oxazol-3,20-diona-21-acetato

Después de agitar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 24 horas, se filtra y se evapora el filtrado a 40°C, a vacío. Se disuelve el residuo resultante en agua, se neutraliza con hidróxido de sodio y se extrae con cloroformo. Se lava la solución orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra a través de una columna de alúmina neutra, lavando la columna con cloroformo:acetato de etilo. Se evapora cada uno de los productos eluidos para dejar un residuo que comprende el derivado deshidrogenado en posición 6 de cada uno de los compuestos de partida.

B. 7 α -Cloro-1,4-pregnadienos insustituídos en 9

(1) De un modo semejante al descrito en el Ejemplo 1A, se trata cada una de las 1,4,6-pregnatrieno-3,20-dionas preparadas en el Ejemplo 13A(1) con cloruro de hidrógeno seco en dioxano, y se aísla y purifica cada uno de los productos resultantes de una manera similar a la descrita para obtener el derivado clorado en 7 α de cada uno de los compuestos de partida del Ejemplo 13A(1), p.ej. 7 α -cloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona; p.f. 255-257°C; $[\alpha]_D^{26} + 104,9^\circ$ (dimetilformamida); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 242$ ($\epsilon = 15.600$).

(2) Se trata 14 α ,17 α -(2'-butenilidendioxi)-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-isonicotinato con cloru-

1 ro de hidrógeno gaseoso en dioxano durante 16 horas a la
 temperatura ambiente de una manera similar a la descrita
 en el Ejemplo 1A. Se vierte la mezcla de reacción en agua
 helada, se neutraliza la solución acuosa con hidróxido de
 5 sodio, se separa por filtración luego el precipitado re-
 sultante, se lava con agua y se seca al aire. Se separan
 los componentes del precipitado anterior de un modo simi-
 lar al descrito en el Ejemplo 1 para obtener 7 α -cloro-
 -14 α ,17 α -(2'-butenilidendioxi)-1,4-pregnadieno-11 β ,21-
 10 -diol-3,20-diona-21-isonicotinato. Similarmente, 11 β ,21-
 -dihidroxi-2'-metil-5' β H-1,4,6-pregnadieno [17,16 α -d]-
 oxazol-3,20-diona-21-acetato se transforma en 7 α -cloro-
 -11 β ,21-dihidroxi-2'-metil-5' β H-1,4-pregnadieno [17,16 α -
 -d]-oxazol-3,20-diona-21-acetato.

15 0. 7 α -Bromo-1,4-pregnadienos insustituídos en 9

(1) De un modo similar al descrito en el Ejemplo 2, se tra-
 ta cada una de las 1,4,6-pregnatrieno-3,20-dionas prepara-
 das en el Ejemplo 13A(1) con bromuro de hidrógeno seco en
 ácido acético. Se aísla y se purifica cada uno de los pro-
 ductos resultantes para obtener el correspondiente deriva-
 do bromado en 7 α de cada uno de los compuestos de partida
 del Ejemplo 13A(1), p.ej. 7 α -bromo-16 α ,17 α -isopropili-
 dendioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-aceta-
 to; p.f. 197-200°C; [α]_D²⁶ + 91,9° (dimetilformamida);
 25 λ _{MeOH}^{máx} 242 (ϵ = 15.000).

1 (2) Se trata cada uno de los derivados de 1,4,6-pregnatrieno-
no-3,20-diona preparados en el Ejemplo 13A(2) con bromuro
de hidrógeno seco en ácido acético de una manera similar
5 a la descrita en el Ejemplo 2A. Después de agitar la mez-
cla de reacción a 0°C durante 1 hora, se vierte en agua,
se neutraliza con hidróxido de sodio, se separa por fil-
tración el precipitado resultante, se lava el mismo con
agua y se seca; se purifica el mismo de un modo semejante
al descrito en el Ejemplo 2A. De este modo se obtienen los
10 derivados bromados en 7α de cada uno de los compuestos
de partida del Ejemplo 13A(2).

D. 7α-Yodo-1,4-pregnadienos insustituídos en 9

(1) De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9A,
se trata cada uno de los derivados de 1,4,6-pregnatrieno-
15 -3,20-diona preparados en el Ejemplo 13A(1) con yoduro de
hidrógeno seco en ácido acético glacial. Se aísla y se
purifica cada uno de los productos resultantes de una mane-
ra similar a la descrita para obtener el derivado yodado
en 7α de cada uno de los compuestos de partida de 1,4-
20 -pregnadieno-3,20-diona del Ejemplo 13A(1).

(2) Se trata cada uno de los compuestos de 1,4,6-pregna-
trieno-3,20-diona del Ejemplo 13A(2) con yoduro de hidró-
geno seco en ácido acético de la manera descrita en el
Ejemplo 9A. Después de agitar la mezcla de reacción a la
25 temperatura ambiente durante 15 minutos, se vierte la mis-

1 ma en agua con hielo, se neutraliza con hidróxido de so-
dio, se separa por filtración el precipitado resultante,
y se purifica el mismo de una manera similar a la descri-
ta en el Ejemplo 9A. De este modo se obtienen los deriva-
5 dos yodados en 7α de los compuestos de partida de 1,4-
pregnadieno-3,20-diona del Ejemplo 13A(2).

E. 7α -Fluoro-1,4-pregnadienos insustituídos en 9

(1) 7β -Hidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

10 Se someten las siguientes 1,4,6-pregnatrieno-
-3,20-dionas a una secuencia de reacciones similares a
las descritas en la Preparación 11A(1)-(4).

1) $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxi-1,4,6-pregnatrieno- 11β ,
21-diol-3,20-diona-21-acetato,

15 2) $14\alpha, 17\alpha$ -n-butilidendioxi-1,4,6-pregnatrieno- 11β , 21-
-diol-3,20-diona-21-acetato,

3) D-homo-1,4,6-pregnatrieno- 17α , 21-diol-3, 11, 20-triona-
-17, 21-dipropionato,

20 4) D-homo-1,4,6-pregnatrieno- $11\beta, 17\alpha, 21$ -triol-3,20-dio-
na-di-n-butirato,

25 5) 16β -metil-20-clorometoxi-21-nor-1,4,6-pregnatrieno-
- $11\beta, 17\alpha$ -diol-3,20-diona-17-propionato,

1

6) 16β -metil-20-fluorometoxi-21-nor-1,4,6-pregnatriono-
11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato, y

5

7) 16α ,17 α -ciclopentilidendioxi-1,4,6-pregnatrieno-
11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato.

Se aísla y se purifica cada uno de los produc-
tos respectivos de un modo semejante al descrito en la
Preparación 11A(4) para obtener, respectivamente,

10

1) 16α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,
21-triol-3,20-diona-21-acetato,

2) 14α ,17 α -n-butilidendioxi-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,21-
-triol-3,20-diona-21-acetato,

15

3) D-homo-1,4-pregnadieno-7 β ,17 α ,21-triol-3,11,20-trio-
na-17,21-dipropionato,

4) D-homo-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-
-diona-17,21-di-n-butirato,

20

5) 16β -metil-20-clorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α -diol-3,20-diona-17-propionato,

25

6) 16β -metil-20-fluorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-7 β ,
11 β ,17 α -triol-3,20-diona-17-propionato, y

1

7) $16\alpha, 17\alpha$ -ciclopentilidendioxi-1,4-pregnadieno- $7\beta, 11\beta,$
21-triol-3,20-diona-21-acetato.

5

(2) De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8A,
se trata cada uno de los derivados hidroxilados en 7β del
Ejemplo 13E(1) con fluoramina en cloruro de metileno a
0°C en atmósfera de nitrógeno. Se aísla y se purifica ca-
da uno de los productos resultantes de una manera similar
a la descrita para obtener, respectivamente

10

1) 7α -fluoro- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxi-1,4-pregnadie-
no- $11\beta, 21$ -diol-3,20-diona-21-acetato,

15

2) 7α -fluoro- $14\alpha, 17\alpha$ -n-butilidendioxi-1,4-pregnadieno-
 $11\beta, 21$ -diol-3,20-diona-21-acetato,

20

3) 7α -fluoro-D-homo-1,4-pregnadieno- $17\alpha, 21$ -diol-3,11,20-
triona-17,21-dipropionato,

4) 7α -fluoro-D-homo-1,4-pregnadieno- $11\beta, 17\alpha, 21$ -triol-
3,20-diona-17,21-di-n-butirato,

25

5) 7α -fluoro- 16β -metil-20-clorometoxi-21-nor-1,4-preg-
nadieno- $11\beta, 17\alpha$ -diol-3,20-diona-17-propionato,

24117

6) 7α -fluoro- 16β -metil-20-fluorometoxi-21-nor-1,4-preg-
nadieno- $11\beta, 17\alpha$ -diol-3,20-diona-17-propionato, y

- 1 7) 7 α -fluoro-16 α ,17 α -ciclopentilidenedioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato.

EJEMPLO 14

Otras 7 α ,9 α -dihalo-11 β -hidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

- 5 A. 7 β -Hidroxi-9 α -halo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas
- (1) Se trata cada una de las siguientes 9 α -halo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas insustituídas en 6,7 con cloruro de hidrógeno gaseoso seco y DDQ en dioxano de una manera similar a la descrita en la Preparación 1A, y se somete después cada una de las 9 α -halo-1,4,6-pregnatrieno-3,20-dionas resultantes a una secuencia de reacciones similares a las descritas en la Preparación 11A(1)-(4):
- 10 1) 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-2'-metil-5' β H-1,4-pregnadieno- $\left[17,16\alpha\text{-d}\right]$ oxazol-3,20-diona-21-acetato,
- 15 2) 9 α -fluoro-16 α ,17 α -ciclopentilidenedioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato,
- 20 3) 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-2',2'-dimetil-1,4-pregnadieno- $\left[17,16\alpha\text{-d}\right]$ 1',3'-oxatiolano-3,20-diona,
- 4) 9 α -cloro-11 β -hidroxi-21,21-dimetil-1,4-pregnadieno- $\left[17,16\alpha\text{-d}\right]$ -1',3'-oxatiolano-3,20-diona,
- 5) 9 α -fluoro-16 α -metil-2',2'-diacetoxi-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato,

- 1 6) 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadien-11 β -ol-3,20,21-triona-21,21-dimetilacetal,
- 5 7) 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadien-11 β -ol-3,20,21-triona-21-etilencetal,
- 8) 2-cloro-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20,21-triona,
- 10 9) 2-cloro-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20,21-triona-21-metilhemiacetal,
- 10) 9 α -fluoro-16 α -metil-20-fluorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato,
- 15 11) 9 α -fluoro-16 β -metil-20-clorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato, y
- 20 12) 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato.

Se aísla y se purifica cada uno de los productos resultantes de un modo similar al descrito en la Preparación 11A(4) para obtener los correspondientes derivados hidroxilados en 7 β de los compuestos de partida anteriores.

25

24117

1 (2) De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1A se trata cada una de las siguientes 9 α -fluoro-1,4-pregna-
5 dieno-3,20-dionas insustituídas en 6,7 con cloruro de hidrógeno seco y DDQ en dioxano seguido por tratamiento de la 9 α -fluoro-1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona de una manera similar a la descrita en la Preparación 11D:

1) 9 α -fluoro-16-metileno-20-fluorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato

10 2) 9 α -fluoro-16-metileno-20-clorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -diol-3,20-diona-17-propionato, y

3) 9 α -fluoro-16-fluorometileno-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,
21-triol-3,20-diona-21-acetato.

15 Se aísla y se purifica cada uno de los productos resultantes de un modo similar al descrito en la Preparación 11D(3) para obtener el correspondiente derivado hidroxilado en 7, esto es

20 1) 9 α -fluoro-16-metileno-20-fluorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α -triol-3,20-diona-17-propionato

2) 9 α -fluoro-16-metileno-20-clorometoxi-21-nor-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α -triol-3,20-diona-17-propionato, y

25 3) 9 α -fluoro-16-fluorometileno-1,4-pregnadieno-7 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato.

1 (3) (a) Se trata 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopro-
polidendioxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oato de n-butilo
5 con cloruro de hidrógeno seco y DDQ en dioxano de acuerdo
con el procedimiento del Ejemplo 1A seguido por tratamien-
to del 1,4,6-pregnatrieno resultante de una manera similar
a la descrita en la Preparación 11A(1), (2) y (3) para ob-
tener 6 β -propioniloxi-7 β ,11 β -dihidroxi-9 α -fluoro-16 α ,
17 α -isopropilidendioxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oato
de n-butilo.

10 (3) (b) Se trata 6 β -propioniloxi-7 β ,11 β -dihidroxi-9 α -
-fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-3,20-dioxo-1,4-preg-
nadien-21-oato de n-butilo (1 g) con zinc (1 g) y ácido
acético (10 ml) a la temperatura ambiente durante 1 hora.
15 Se filtra la mezcla de reacción, se vierte el filtrado en
agua, se separa por filtración el precipitado resultante
y se seca el mismo al aire para obtener 7 β ,11 β -dihidroxi-
9 α -fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-3,20-dioxo-1,4-
-pregnadien-21-oato de n-butilo.

B. 7 α -Fluoro-9 α -halo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

20 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo
8A, se trata cada uno de los 7 β -hidroxi-1,4-pregnadienos
preparados en el Ejemplo 14A con fluoramina en cloruro de
metileno a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se aísla y se
25 purifica cada uno de los productos resultantes de una ma-
nera similar a la descrita para obtener el derivado fluo-

1 rado en 7α de cada uno de los compuestos de partida del
Ejemplo 14A(1), 14A(2) y 14A(3).

C. 7α -Bromo-9 α -halo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

5 De una manera similar a la descrita en el Ejem-
plo 10A, se trata cada una de las 7β -hidroxi-1,4-pregna-
dieno-3,20-dionas preparadas en el Ejemplo 14A con fluor-
amina y bromuro de litio en cloruro de metileno y se aísla
y purifica cada uno de los productos resultantes de la ma-
nera descrita para obtener el derivado bromado en 7α de
10 cada uno de los compuestos de partida citados en los Ejem-
plos 14A(1), 14A(2) y 14A(3).

D. 7α -Cloro-9 α -halo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

15 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo
10D, se trata cada una de las 7β -hidroxi-1,4-pregnadieno-
-3,20-dionas preparadas en el Ejemplo 14A con fluoramina
y cloruro de litio en cloruro de metileno y se aísla y pu-
rifica cada uno de los productos resultantes de una manera
similar a la descrita para obtener, respectivamente, el de-
rivado clorado en 7α de cada uno de los compuestos de par-
20 tida comprendidos en las listas de los Ejemplos 14A(1),
14A(2) y 14A(3).

E. $7\alpha,9\alpha,17\alpha$ -Trihalo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

(1) $7\alpha,9\alpha$ -Difluoro- 17α -cloro- 16α -metil-1,4-pregnadieno-
- $11\beta,21$ -diol-3,20-diona-21-acetato y el correspondien-
25 te derivado bromado en 17α

1 / A -78°C , se añade fluoruro de hidrógeno anhidro
(15 ml) a una mezcla de $7\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-1,4-
-pregnadieno- $11\beta,21$ -diol-3,20-diona-21-acetato (5 g) y
N-clorosuccinimida (2 g) en tetrametilensulfona (5 ml).
5 Se deja la mezcla de reacción en reposo a 3°C durante 7
días, se vierte luego con agitación en una mezcla de par-
tes iguales de agua con hielo e hidróxido de amonio acu-
so al 25% (300 ml). Se separa por filtración el precipita-
do resultante, se lava el mismo con agua y se disuelve en
10 cloruro de metileno. Se lava la solución orgánica con sul-
fito de sodio acuoso al 10% y agua, se seca la misma sobre
sulfato de sodio y se evapora a vacío. Se somete el resi-
duo resultante a cromatografía sobre gel de sílice eluyen-
do con cloroformo:acetato de etilo (2:1). Se reúnen los
15 productos de elución iguales que contienen el compuesto de-
seado identificado por cromatografía en capa delgada y se
evaporan los mismos a vacío para dejar un residuo que com-
prende $7\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -cloro- 16α -metil-1,4-pregna-
dieno- $11\beta,21$ -diol-3,20-diona-21-acetato.

20 En el procedimiento arriba indicado, empleando
en sustitución de N-cloro-succinimida una cantidad equiva-
lente de N-bromosuccinimida, se obtiene el correspondiente
compuesto bromado en 17α , esto es $7\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -
-bromo- 16α -metil-1,4-pregnadieno- $11\beta,21$ -diol-3,20-diona-
25 -21-acetato.

1 (2) De manera similar, se trata 7 α ,9 α -difluoro-16 α -me-
til-1,4-pregnadien-11 β -ol-3,20,21-triona-21-etilencetal
con N-clorosuccinimida o con N-bromosuccinimida y fluoru-
5 ro de hidrógeno en tetrametilensulfona de una manera si-
milar a la descrita en el Ejemplo 14E(1) para obtener bien
sea 7 α ,9 α -difluoro-17 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-
-11 β -ol-3,20,21-triona, respectivamente.

(3) En los procedimientos de los Ejemplos 14E(1) y 14E(2)
cuando se parte del análogo clorado o bromado en 7 α co-
10 rrespondiente al compuesto de partida de 7 α -fluoro-1,4-
-pregnadieno citado en aquéllos, se obtiene el derivado
clorado en 7 α y halogenado en 17 α ó el derivado bromado
en 7 α y halogenado en 17 α correspondiente a los produc-
tos fluorados en 7 α y halogenados en 17 α citados en
15 aquéllos, esto es,

7 α ,17 α -dicloro-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β /₂,
21-diol-3,20-diona-21-acetato, 7 α -bromo-9 α -fluoro-17 α -
cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-
-21-acetato, 7 α -cloro-9 α -fluoro-17 α -bromo-16 α -metil-
1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato, 7 α ,
20 17 α -dibromo-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,21-
diol-3,20-diona-21-acetato, 7 α ,17 α -dicloro-9 α -fluoro-
16 α -metil-1,4-pregnadien-11 β -ol-3,20,21-triona, 7 α -
cloro-9 α -fluoro-17 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadien-11 β /₂-
25 ol-3,20,21-triona, 7 α -bromo-9 α -fluoro-17 α -cloro-16 α -

1 metil-1,4-pregnadieno-11 β -ol-3,20,21-triona, y 7 α ,17 α -
dibromo-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadien-11 β -ol-3,20,
21-triona.

EJEMPLO 15

5 Otras 7 α ,9 α ,11 β -trihalo-1,4-pregnadieno-3,20-dionas

A. 7 α ,9 α ,11 β -Tricloro-21-fluoro-16-metilen-1,4-pregna-
dien-17 α -ol-3,20-diona-17-propionato

(1) 7 α -Cloro-21-fluoro-16-metilen-1,4,9(11)-pregnatrieno-
-17 α -ol-3,20-diona-17-propionato.

10 Se prepara este compuesto por la reacción de
7 α -cloro-21-fluoro-16-metilen-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α -
-diol-3,20-diona-17-propionato con cloruro de metanosulfo-
nilo y dióxido de azufre en dimetilformamida y colidina
por el método del Ejemplo 6A(1).

15 (2) 7 α ,9 α ,11 β -Tricloro-21-fluoro-16-metileno-1,4-preg-
nadien-17 α -ol-3,20-diona-17-propionato.

20 Se prepara este compuesto por la reacción del
7 α -cloro-21-fluoro-1,4,9(11)-pregnatrieno del Ejemplo
15A(1) con cloro en cloroformo y piridina por el método
del Ejemplo 6B(1).

B. 7 α ,9 α ,17 α -Tricloro-11 β -fluoro-16 α -metil-1,4-preg-
nadien-21-ol-3,20-diona-21-pivalato

(1) 7 α -Cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-21-ol-3,20-
-diona-21-pivalato.

25 Se prepara este compuesto por la reacción de

1 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 21-diol-3,20-
-diona-21-pivalato con cloruro de metanosulfonilo y dióxido de azufre en dimetilformamida y colidina por el método del Ejemplo 6A(1).

5 (2) 7 α , 9 α , 17 α -Tricloro-11 β -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-ol-3,20-diona-21-pivalato

Se prepara este compuesto por la reacción de
7 α -cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-21-ol-3,20-diona-21-pivalato con fluoruro de hidrógeno anhidro y N-clorosuccinimida en tetrametilensulfona por el método del
10 Ejemplo 14E(1).

C. Se trata cada una de las siguientes 1,4-pregnadieno-3,20-dionas insustituídas en 7 con DDQ y cloruro de hidrógeno de una manera similar a la descrita en la Preparación 1A, y luego se hace reaccionar la 1,4,6-pregnatrieno-3,20-diona resultante de acuerdo con los procedimientos descritos en la Preparación 11A seguido por tratamiento del derivado hidroxilado en 7 β resultante así obtenido con fluoramina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8A
15 ó con fluoramina más cloruro de litio de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10D ó con fluoramina más bromuro de litio de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10A para obtener el correspondiente derivado fluorado, clorado ó bromado en 7 α de los compuestos de partida siguientes:
20 9 α -cloro-11 β -fluoro-14 α , 17 α -etilidendioxi-3,20-dioxo-
25

- 1 -1,4-pregnadien-21-oato de n-butilo, 9 α ,11 β -dicloro-
-16 α -metil-17 α -acetoxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oato
de metilo, 11 β -fluoro-9 α -cloro-14 α ,17 α -etilidendioxi-
5 -3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oato de n-butilo, 9 α -cloro-
-11 β -fluoro-14 α ,17 α -etilidendioxi-3,20-dioxo-1,4-pregna-
dien-21-oato de n-butilo, 9 α -cloro-11 β -fluoro-14 α ,17 α -
-etilidendioxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oato, de n-bu-
tilo, 9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-17 α -acetoxi-3,20-dioxo-
-1,4-pregnadien-21-oato de metilo, 9 α ,11 β -dicloro-16 α -
10 -metil-17 α -acetoxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oato de
metilo y 9 α ,11 β -dicloro-16 α -metil-17 α -acetoxi-3,20-
-dioxo-1,4-pregnadien-21-oato de metilo.

EJEMPLO 16

Preparación de monoésteres en la posición 17 α

15 A. Utilizando malta-diafastasa

- (1) 7 α -Bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
-3,20-diona-17-valerato

A una suspensión de la enzima diafastasa de malta
(1,67 g) en etanol, (33,5 ml) y agua (167,5 ml) se añade
20 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
-3,20-diona-17-valerato-21-acetato (33,5 mg). Se agita la
mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 3
días, y luego se evapora a vacío a la temperatura ambiente.
Se disuelve el residuo resultante en acetato de etilo y
25 agua y se filtra la solución a través de un taco de Celite,

1 lavando con acetato de etilo. Se separan las capas orgánica y acuosa, y se extrae después la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavan con agua los extractos orgánicos reunidos, se secan sobre sulfato de magnesio y se
5 evaporan a vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en capa delgada utilizando como disolvente de revelado cloroformo:acetato de etilo (3:1). Se separa la banda que contiene el producto deseado identificado por medio de luz ultravioleta. Se eluye con acetato de
10 etilo y se evapora para dejar un residuo que comprende 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17-valerato. Se purifica por trituración con éter:hexano.

(2) De manera similar, se trata cada uno de los compuestos 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-
15 -triol-3,20-diona-17-valerato-21-acetato y 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α -21-triol-3,20-diona-17,-21-dipropionato con la enzima diastasa de malta en etanol acuoso de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16A(1) para obtener, respectivamente, 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-
20 -pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17-valerato y 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α -21-triol-3,20-diona-17-propionato.

(3) De manera similar, tratando cualquiera de los 7 α -h
25 lo-21-aciloxi-1,4-pregnadiénos de los Ejemplos 1-15 con

1 la enzima diastasa de malta en etanol acuoso de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 16A(1), se obtiene el correspondiente derivado hidroxilado en 21.

B. Por hidrólisis ácida

5 7 α -Bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato y su derivado metilado en 16 α

A 7 α -bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato (0,44 g) en metanol (69 ml) se añade ácido perclórico acuoso al 70% (1,76 ml) y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas. Se lleva la mezcla de reacción a neutralidad con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se separa el metanol por evaporación a vacío. Se enfría la mezcla de reacción acuosa y se separa por filtración el precipitado resultante, que comprende una mezcla de 7 α -bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona y los ésteres 17-monobenzoato y 21-monobenzoato de la misma. Se separa por cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, revelando con acetato de etilo:cloroformo (1:1), se separa la banda que contiene el éster de benzoato en la posición 17 deseado, identificado bajo luz ultravioleta, se eluye con acetato de etilo y se evapora para dejar un residuo de 7 α -bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato. Puede prepararse análogamente 7 α -Bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato, p.f. 144-

1 144,5°C; $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}}$ 233 nm ($\epsilon = 24.700$), por hidrólisis de 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dibenzoato.

5 C. 7 α -Halo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-17-hidrocarbilarboxilatos

(l) 7 α -Cloro- y 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-17-propionato y 17-n-butirato

10 (a) 9 α -Fluoro-1,4,6-pregnatrieno-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona-16,21-diacetato-17-propionato y 17-n-butirato.

15 Estos compuestos se preparan por reacción de 9 α -fluoro-1,4,6-pregnatrieno-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona-16,21-diacetato con anhídrido trifluoroacético, ácido toluen-p-sulfónico monohidratado y, o bien ácido propiónico o bien ácido n-butírico, por el método de la Preparación 5D.

(b) 9 α -Fluoro-1,4-pregnadieno-7 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,11,20-triona-16,21-diacetato-17-propionato y 17-n-butirato.

20 Se preparan estos compuestos sometiendo 9 α -fluoro-1,4,6-pregnatrieno-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona-16,21-diacetato-17-propionato y 17-n-butirato a una secuencia de reacciones similar a la descrita en la Preparación 11A (1-4).

25 (c) 7 α ,9 α -Difluoro-1,4-pregnadieno-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona-16,21-diacetato-17-propionato y 17-n-

1 butirato.

5 Se preparan estos compuestos por reacción de
7 α ,9 α -difluoro-1,4-pregnadieno-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,
20-triona-16,21-diacetato-17-propionato y 17-n-butirato
con fluoramina en cloruro de metileno por el método del
Ejemplo 8A.

10 El propionato y el n-butirato en la posición 17
de 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-16 α ,17 α ,21-triol-
-3,11,20-triona-16,21-diacetato y de 7 α -cloro-9 α -fluoro-
-1,4-pregnadieno-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona-16,21-
-diacetato pueden obtenerse por los métodos de los Ejemplos
10A y 10C por reacción de los 7 β -hidroxipregnadienos del
Ejemplo 16C(1)(b) con bromuro de litio y fluoramina o con
cloruro de litio y fluoramina en cloruro de metileno.

15 (d) 7 α -Halo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-
-tetrol-3,20-diona-16,21-diacetato-17-propionatos y
17-n-butiratos

20 De un modo semejante al descrito en el Ejemplo
10 y 20, se tratan los seis productos del Ejemplo 16C(1)
(c) con borohidruro de sodio en tetrahidrofurano y metanol
en atmósfera de nitrógeno, y se aísla cada uno de los pro-
ductos resultantes de una manera similar a la descrita pa-
ra obtener, respectivamente, el 17-propionato y el 17-n-
-butirato de 7 α ,9 α -difluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,
25 17 α ,21-tetrol-3,20-diona-16,21-diacetato, el 17-propionato

1 y el 17-n-butirato de 7 α -cloro-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-16,21-diacetato, y
 5 el 17-propionato y 17-n-butirato de 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-16,21-
 -diacetato.

(e) 7 α -Halo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-17-propionatos y 17-n-butiratos

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 16A, se tratan los seis productos del Ejemplo 16C(1)

10 (d) con la enzima diastasa de malta en etanol acuoso y se aísla y purifica cada uno de los productos resultantes de un modo similar al descrito para obtener, respectivamente,
 el 17-propionato y el 17-n-butirato de 7 α ,9 α -difluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona, el
 15 17-propionato y 17-n-butirato de 7 α -cloro-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona, y el
 17-propionato y 17-n-butirato de 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona.

(2) 7 α -Cloro- y 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-17-benzoato

(a) 9 α -Fluoro-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-16,17-metilortobenzoato-21-acetato.

Este compuesto se prepara por reacción de 9 α -fluoro-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-21-acetato con ortobenzoato de trimetilo y toluen-p-sul-

1 fónato de piridinio en dioxano y benceno por el método de la Preparación 2C(1).

(b) 7 α -Cloro- y 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β -16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-16,17-metilortobenzoato-21-acetato.

5

Estos compuestos se preparan a partir de 9 α -fluoro-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-16,17-metilortobenzoato-21-acetato por reacción con cloruro de hidrógeno en tetrahidrofurano y con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial respectivamente por los métodos de los Ejemplos 1B y 2B.

10

(c) 7 α -Cloro- y 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β -16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato.

15

Estos compuestos se preparan a partir de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α -21-tetrol-3,20-diona-16,17-metilortobenzoato-21-acetato respectivamente por hidrólisis con ácido acético acuoso por el método de la Preparación 2A(2).

(d) 7 α -Cloro- y 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β -16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona-17-benzoato.

20

Estos compuestos se preparan a partir de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-9 α -fluoro-1,4-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α -21-tetrol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato respectivamente por hidrólisis con la enzima diastasa de malta en etanol acuoso por el método del Ejemplo 16A.

25

1

EJEMPLO 17

7 α -Halo-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 20-diona-17-hidro-
carbilarboxilatos-21-retinoatos

5

A. 7 α -Cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-
-3, 20-diona-17-propionato-21-retinoato

10

A una suspensión de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-
-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17-propionato
(464 mg, 1 milimol), en cloruro de metileno (50 ml) en
atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad, se añade ácido
retinoico (300 mg, 1 milimol) y 1-ciclohexil-3-(2-morfo-
linoetil)carbodiimida-meto-p-toluensulfonato (424 mg, 1
milimol). Se agita a la temperatura ambiente durante 17
horas, se añade después un milimol adicional de ácido re-
tinoico y 1 milimol adicional de la diimida, y se continúa
agitando la mezcla de reacción durante 24 horas adiciona-
les. Se extrae la mezcla de reacción secuencialmente con
ácido clorhídrico al 2%, con agua, con bicarbonato de so-
dio al 5% y de nuevo con agua. Se seca sobre sulfato de
sodio y se evapora a vacío. Se somete el residuo resultan-
te a cromatografía sobre placas de capa gruesa de gel de
sílice GF, eluyendo con acetato de etilo:cloroformo (1:2)
Se separa la banda de retinoato esteroidal de la placa de
capa gruesa, se extrae con acetato de etilo y se evapora
a vacío para dejar un residuo que comprende 7 α -cloro-16 α -
-metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-17-

15

20

25

1 -propionato-21-retinoato. Se purifica posteriormente por
recristalización en éter:éter de petróleo.

5 B. Análogamente, tratando cualquier 21-hidroxi-7 α -halo-
-1,4-pregnadieno-3,20-diona de esta invención por el mé-
todo del Ejemplo 17A, se obtiene su retinoato en la po-
sición 21.

EJEMPLO 18

7 α -Cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-
-3,20-diona

10 A una solución de 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-preg-
nadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato
(3,5 g) en metanol (300 ml) se añade solución acuosa satu-
rada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se deja en reposo
15 a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte en
agua, se separa por filtración el precipitado resultante,
se lava el mismo con agua hasta reacción neutra, y se se-
ca luego al aire. Se recristaliza el precipitado seco en
acetona/hexano para dar 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregna-
dieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona; rendimiento, 1,3 g,
20 p.f. 176-179°C, $[\alpha]_D^{26} + 47,5^\circ$ (dimetilformamida);
 $\lambda_{\text{máx}}$ MeOH 242 nm ($\epsilon = 15.500$).

EJEMPLO 19

7 α -Bromo-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-diona
y su acetato en posición 21

25 A una solución de 1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α , -

1 21-triol-3,20-diona-21-acetato (5 g) en ácido acético gla-
 cial (62 ml) se añade bromuro de hidrógeno seco (37,5 g)
 y se deja la mezcla de reacción en reposo a 0-5°C durante
 5 45 minutos. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se
 separa por filtración el precipitado resultante, se lava
 con agua y se seca al aire para obtener 7 α -bromo-1,4-
 -pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-21-acetato.

Se disuelve el producto anterior en metanol
 (525 ml), se añade ácido perclórico acuoso al 70% (13,2
 10 ml) y se agita la mezcla de reacción a la temperatura am-
 biente durante 18 horas. Se añade agua, luego bicarbonato
 de sodio acuoso saturado hasta que la solución es neutra,
 y se evapora la mezcla de reacción hasta que se elimina
 el metanol. Se extrae la mezcla de reacción acuosa con
 15 acetato de etilo, se lavan con agua los extractos de ace-
 tato de etilo reunidos, se secan sobre sulfato de sodio
 y se evaporan. Se recristaliza el residuo resultante en
 acetona para obtener 7 α -bromo-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,
 21-triol-3,20-diona; rendimiento, 0,3 g, p.f. mayor de
 20 320°C, $[\alpha]_D^{26} + 48,2^\circ$ (dimetilformamida), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 241$
 nm ($\epsilon = 15.100$).

Puede prepararse análogamente 7 α -cloro-16 α -me-
 til-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona, p.f.
 176-179°C, $[\alpha]_D^{26} + 47,5^\circ$ (dimetilformamida), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} 242$
 25 242 nm ($\epsilon = 15.500$).

1

EJEMPLO 20

7 α -Cloro-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-di-
propionato y sus derivados sustituidos con metilo en posi-
ción 16 α y 16 β

- 5 A. Se disuelve a 10°C 4,6-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-17,21-dipropionato (911 mg) en una solución recien-
temente preparada de cloruro de hidrógeno en tetrahidrofu-
rano y agua (10 ml) que comprende 38,2% en peso de cloruro
de hidrógeno y 3,7% en peso de agua. Se agita la mezcla de
10 reacción durante 15 minutos a 0-2°C, y se vierte luego en
agua con hielo (100 ml). Se separa por filtración el pre-
cipitado resultante, se lava con agua, y se seca, parcial-
mente en atmósfera de nitrógeno y luego a la temperatura
ambiente a vacío durante 17 horas para obtener una mezcla
15 de 7 α -cloro-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-
-dipropionato y 4,6-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-trio-
na-17,21-dipropionato. Se separan los componentes de esta
mezcla por cromatografía en capa gruesa sobre gel de síli-
ce, revelando con hexano:dimetoxietano (2:1), y se eluye
20 con acetato de etilo la banda que contiene 7 α -cloro-4-pre-
gneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato identi-
ficada por el espectro ultravioleta. Se evapora el producto
eluido con acetato de etilo a la temperatura ambiente y
se recrystaliza el residuo resultante en acetona:hexano a
25 la temperatura ambiente para obtener 7 α -cloro-4-pregneno-

1 -17,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato. Se almacena en un recipiente abierto a la temperatura ambiente, a vacío.

5 B. 7 α -Cloro-16 α -metil-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato y 7 α -cloro-16 β -metil-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato.

10 Se preparan estos compuestos por reacción de 16 α -metil-4,6-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato y 16 β -metil-4,6-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato con cloruro de hidrógeno en tetrahidrofurano acuoso por el método del Ejemplo 20A.

EJEMPLO 21

15 7 α -Bromo-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato y sus derivados metilados en posición 16 α y 16 β

20 A. Se disuelve a la temperatura ambiente 4,6-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato (235 mg) en una solución recientemente preparada de bromuro de hidrógeno en ácido acético (44%, 2,5 ml). Se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se vierte después la mezcla de reacción sobre agua, se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca en atmósfera de nitrógeno para obtener una mezcla de 7 α -bromo-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato. Se aísla el 7 α -bromo-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-

25

1 -triona-17,21-dipropionato a partir de esta mezcla por el método del Ejemplo 20A, y se almacena en un recipiente abierto a la temperatura ambiente a vacío.

5 B. 7 α -Bromo-16 α -metil-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-
-triona-17,21-dipropionato y 7 α -bromo-16 β -metil-4-
-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropio-
nato.

10 Se preparan estos compuestos por la reacción de 16 α -metil-4,6-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato y 16 β -metil-4,6-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato con bromuro de hidrógeno en ácido acético por el método del Ejemplo 21A.

EJEMPLO 22

15 7 α -Halo-4-pregneno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-
-dipropionato y sus derivados metilados en 16 α y 16 β

A. 7 α -Cloro-4-pregneno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-
-17,21-dipropionato y sus derivados metilados en 16 α
y 16 β

20 (1) Se disuelve a la temperatura ambiente 7 α -cloro-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato (3,1 g) en metanol (375 ml) y se añade agua (30 ml). A esta solución a 0 $^{\circ}$ -2 $^{\circ}$ C en atmósfera de nitrógeno se añade borohidruro de sodio (2,38 g). Al cabo de 30 minutos, se añade cuidadosamente la solución de reacción a 4,2 litros de agua que contienen 80 ml de ácido clorhídrico N. Se separa por

25

24117

1 filtración el precipitado resultante y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo:acetato de etilo (3:1). Los productos de elución reunidos se evaporan a vacío. A 152 mg del residuo resultante, se añade una suspensión de dióxido de manganeso (600 mg) en benceno (7 ml), se agita durante 5 horas, se filtra, y se somete a cromatografía el filtrado sobre gel de sílice por cromatografía en capa delgada, revelando con cloroformo:acetato de etilo (3:1) y eluyendo con acetato de etilo la

5

10 banda que contiene el producto deseado, identificada por el espectro ultravioleta. Se evapora la solución de acetato de etilo a vacío para dejar un residuo que comprende 7 α -cloro-4-pregнено-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato. Se purifica además por recristalización en éter: hexano a la temperatura ambiente; λ ^{metanol} máx 237 nm (ϵ = 15.500).

15

(2) 7 α -Cloro-16 α -metil-4-pregнено-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato y 7 α -cloro-16 β -metil-4-pregнено-17 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

20

Se preparan estos compuestos por reacción de 7 α -cloro-16 α -metil-4-pregнено-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato y 7 α -cloro-16 β -metil-4-pregнено-17 α -12-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato con borohidruro de sodio en metanol acuoso y reacción del producto resultante

25

1 te con dióxido de manganeso en benceno por el método del Ejemplo 22A(1).

B. 7 α -Bromo-4-pregneno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato y sus derivados metilados en 16 α y 16 β .

5 Se preparan estos compuestos por el método del Ejemplo 22A a partir de los análogos bromados en 7 α de los compuestos de partida clorados en 7 α citados en aquél.

EJEMPLO 23

10 Otras 7 α -halo-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,20-dionas oxigenadas en la posición 11, y derivados éster de las mismas

15 Esteres de 4,6-pregnadieno-3,11,20-triona-17 α ,21-dioles (preparados como se ha descrito en la Preparación 12) pueden utilizarse análogamente como materias de partida en los Ejemplos 20 y 21, y los ésteres resultantes de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-4-pregneno-3,11,20-diona-17 α ,21-dioles pueden tratarse de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22 para dar ésteres de 7 α -cloro- y 7 α -bromo-4-pregneno-3,20-diona-11 β ,17 α ,21-trioles.

EJEMPLO 24

20 7 α -yodo-9 α -fluoro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato

25 (A) A una solución de yoduro de hidrógeno seco (0,4 g) en ácido acético glacial (1,5 ml) a temperatura ambiente, protegida de la luz, se añade una solución de 9 α -fluoro-16 β -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-

1 -17,21-dipropionato (0,05 g) en ácido acético glacial
(0,5 ml). Se agita la mezcla de reacción (protegida de
la luz) a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego
se añade solución de tiosulfato sódico al 5% (20 ml). Se
5 extrae la mezcla con cloruro de metileno (dos porciones
de 50 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavan dos
veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro
y se evaporan a la temperatura ambiente a vacío. Se puri-
fica el residuo resultante sobre gel de sílice por cromatografía en capa gruesa, revelando con acetato de etilo/
10 cloroformo (1:9). Se separa por raspado la banda más po-
lar identificada mediante luz ultravioleta, se lava el
gel de sílice con acetato de etilo, se evaporan los lava-
dos de acetato de etilo combinados a vacío y se recrista-
liza el residuo resultante en éter para obtener 7 α -yodo-
15 -9 α -fluoro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-
-3,20-diona-17,21-dipropionato, con un rendimiento de 16
mg (39%); p.f. 145°C (descomposición); RMN (SODM-d₆) δ
0,95, 1,28, 1,55, 4,20, 4,59, 4,70, 5,99, 6,20, 7,25.

20 Alternativamente, el compuesto de este ejemplo
se prepara de acuerdo con los Ejemplos 24(B) y 24(C) si-
guientes.

(B) 7 α -Yodo-9 α -fluoro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato.

25

Se prepara este compuesto de una manera similar

1 a la descrita en el Ejemplo 24(A) a partir de 9 α -fluoro-
 -16 β -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α , 21-diol-3,11,20-triona-
 5 -17,21-dipropionato (100 mg) y yoduro de hidrógeno seco
 (0,8 g) en ácido acético glacial (4 ml); rendimiento, 80
 mg (64% del teórico). Se purifica además por recristali-
 zación en éter, p.f. 106°C (descomposición).

(C) 7 α -Yodo-9 α -fluoro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
 17 α , 21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato

10 Se prepara este compuesto de una manera similar
 a la descrita en el Ejemplo 30(1) a partir de 7 α -yodo-9 α -
 -fluoro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,11,20-
 -triona-17,21-dipropionato por reducción con borohidruro
 de sodio a 0°C en tetrahidrofurano y metanol en atmósfera
 de nitrógeno.

EJEMPLO 25

15 7 α -Yodo-9 α -cloro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-
 -triol-3,20-diona-17,21-dipropionato

(A) 7 α -Yodo-9 α -cloro-16 β -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,
 17 α , 21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

20 Este compuesto se prepara de una manera similar
 a la descrita en el Ejemplo 24(A) a partir de 9 α -cloro-
 16 β -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-dio-
 na-17,21-dipropionato y yoduro de hidrógeno en ácido acé-
 tico glacial; rendimiento, 15%.

25 (B) Alternativamente, el compuesto de este ejemplo se fa-

1 brica por tratamiento de 9α -cloro- 16β -metil-1,4,6-preg-
natrieno- 17α , 21-diol-3, 11, 20-triona-17, 21-dipropionato
con yoduro de hidrógeno en ácido acético de acuerdo con
el Ejemplo 24(A) seguido por reducción del 7α -yodo- 9α -
5 -cloro- 16β -metil-1,4-pregnadieno- 17α , 21-diol-3, 11, 20-
-triona-17, 21-dipropionato resultante con borohidruro de
sodio en metanol:tetrahidrofurano de acuerdo con el Ejem-
plo 30(1).

EJEMPLO 26

10 7α -Yodo- 9α -bromo- 16β -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α .-
21-triol-3, 20-diona-17, 21-dipropionato

15 Se trata 9α -bromo- 16β -metil-1,4,6-pregnatrie-
no- 17α , 21-diol-3, 11, 20-triona-17, 21-dipropionato con yo-
duro de hidrógeno en ácido acético glacial de acuerdo con
el Ejemplo 24(B), seguido por reducción del 7α -yodo- 9α -
-bromo- 16β -metil-1,4-pregnadieno- 17α , 21-diol-3, 11, 20-
-triona-17, 21-dipropionato resultante con borohidruro de
sodio en metanol/tetrahidrofurano de acuerdo con el proce-
dimiento del Ejemplo 24(C) para obtener 7α -yodo- 9α -bromo-
20 - 16β -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona-
-17, 21-dipropionato.

EJEMPLO 27

25 7α -Bromo- 9α -fluoro- 16β -metil-1,4-pregnadieno-11 β , 17 α .-
21-triol-3, 20-diona-17, 21-dipropionato

(A) 7α -Bromo- 9α -fluoro- 16β -metil-1,4-pregnadieno-17 α .-

1 21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato

5 A una solución de 8 α -fluoro-16 β -metil-1,4,6-
-pregnatrieno-17, α -21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropio-
nato (0,5 g) en ácido acético glacial (1 ml) se añade una
solución de bromuro de hidrógeno seco en ácido acético
glacial (48% peso/peso; 5 ml). Se agita a 5°C durante 1
hora, y se vierte después en agua con hielo (300 ml). Se
separa por filtración el precipitado resultante, se lava
a fondo con agua y se seca al aire a la temperatura am-
10 biente. Se purifica el precipitado sobre placas de gel de
sílice en capa gruesa, revelando con acetato de etilo:clo-
roformo (1:5). Se separa por rascado la banda que contiene
el compuesto deseado identificado bajo luz ultravioleta
y se extrae el compuesto del gel de sílice con acetato
15 de etilo. Se evapora la solución de acetato de etilo para
dejar un residuo que comprende 7 α -bromo-9 α -fluoro-16 β -
-metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,11,20-triona-17,21-
-dipropionato; rendimiento, 60% del teórico, p.f. 115°C
(descomposición).

20 (B) De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3C(1),
se reduce el producto del Ejemplo 27(A) con borohidruro
de sodio en metanol/tetrahidrofurano para obtener 7 α -bro-
mo-9 α -fluoro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,
11,20-triona-17,21-dipropionato.

25

EJEMPLO 28

24117

1 7 α -Bromo-9 α -cloro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,
21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato

5 Se trata 9 α -cloro-16 β -metil-1,4,6-pregnatrie-
no-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-diol-3,11,20-triona-
-17,21-dipropionato con bromuro de hidrógeno en ácido acé-
tico de una manera similar a la descrita en el Ejemplo
27(A) seguido por reducción del 7 α -bromo-9 α -cloro-16 β -
-metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-
-dipropionato con borohidruro de sodio en metanol y tetra-
10 hidrofurano de acuerdo con el Ejemplo 3C(1) para obtener
7 α -bromo-9 α -cloro-16 β -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,
21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

EJEMPLO 29

15 (A) 7 α -Yodo-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-
-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato

20 Este compuesto se prepara por reacción de 9 α -
-fluoro-16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,-
20-triona-17,21-dipropionato con yoduro de hidrógeno en
ácido acético glacial en la oscuridad por el método del
Ejemplo 24(A).

(B) 7 α -Yodo-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
-17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

25 Se prepara este compuesto por reducción del com-
puesto de la parte (A) con borohidruro de sodio por el mé-
todo del Ejemplo 3C(1).

1

EJEMPLO 30

(A) 7 α -Bromo-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato.

5

Se prepara este compuesto por reacción de 9 α -fluoro-16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α , 21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial en la oscuridad por el método del Ejemplo 24(A).

10

(B) 7 α -Bromo-9 α -fluoro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

Se prepara este compuesto por reducción del compuesto de la parte (A) con borohidruro de sodio por el método del Ejemplo 30(1).

EJEMPLO 31

15

(A) 7 α -Yodo-9 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-
diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato.

20

Se prepara este compuesto por reacción de 9 α -cloro-16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α , 21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato con yoduro de hidrógeno en ácido acético glacial en la oscuridad por el método del Ejemplo 24(A).

25

(B) 7 α -Yodo-9 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato. Se prepara este compuesto por reducción del compuesto de la parte (A) con borohidruro de sodio por el método del

1 Ejemplo 3C(1).

EJEMPLO 32

(A) 7 α -Bromo-9 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,
21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato.

5 Se prepara este compuesto por reacción de 9 α -
cloro-16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-
triona-17,21-dipropionato con bromuro de hidrógeno en áci-
do acético glacial en la oscuridad por el método del Ejem-
plo 24(A).

10 (B) 7 α -Bromo-9 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,
17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato.

Se prepara este compuesto por reducción del com-
puesto de la parte (A) con borohidruro de sodio por el mé-
todo del Ejemplo 3C(1).

15 EJEMPLO 33

(A) 7 α -Yodo-9 α -fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-
pregnadien-21-ol-3,11,20-triona-21-acetato.

20 Se prepara este compuesto por reacción de 9 α -
fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4,6-pregnatrien-21-
ol-3,11,20-triona-21-acetato con yoduro de hidrógeno en
ácido acético glacial en la oscuridad por el método del
Ejemplo 24A.

(B) 7 α -Yodo-9 α -fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-
pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato.

25 Se prepara este compuesto por reducción del com-

1 puesto de la parte (A) con borohidruro de sodio por el método del Ejemplo 3C(1).

EJEMPLO 34

5 (A) 7 α -Bromo-9 α -fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-
-pregnadien-21-ol-3,11,20-triona-21-acetato.

Se prepara este compuesto por reacción de 9 α -
-fluoro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4,6-pregnatrien-21-
-ol-3,11,20-triona-21-acetato con bromuro de hidrógeno en
ácido acético glacial en la oscuridad por el método del
10 Ejemplo 24(A).

(B) 7 α -Bromo-9 α -fluoro-16 α ,17 α -isopropilidenodioxi-1,4-
-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato.

Se prepara este compuesto por reducción del com-
puesto de la parte (A) con borohidruro de sodio por el mé-
todo del Ejemplo 3C(1).
15

La invención proporciona adicionalmente composi-
ciones farmacéuticas adecuadas especialmente para el trata-
miento de estados inflamatorios en animales y seres humanos
y que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de-
finida arriba, preferiblemente junto con un vehículo o ex-
cipiente farmacéutico compatible.
20

Las composiciones pueden tomar la forma de unida-
des de dosificación, por ejemplo tabletas, píldoras, cápsu-
las, grageas, supositorios o preparaciones inyectables en
25 ampollas. Las unidades de dosificación contienen preferible-

1 mente desde 0,05 a 10 mg de ingrediente activo. Las compo-
siciones pueden formularse también como pulverizaciones,
2 polvos, gotas, aerosoles, enemas de retención, suspensio-
nes, jarabes, elixires, emulsiones, ungüentos, lociones o
5 cremas; tales composiciones contienen preferiblemente des-
de 0,0001% a 5% en peso, preferiblemente desde 0,001 a
0,5%, especialmente desde 0,01 a 0,25% de ingrediente ac-
tivo de la fórmula I definida anteriormente en esta memo-
ria.

10 Las composiciones pueden administrarse oralmente
para afecciones inflamatorias, particularmente artritis y
reumatismo; por vía intravenosa en solución acuosa como el
éster de 21-hemisuccinato ó 21-fosfato para el tratamiento
del shock; por vía intramuscular para actividad sistémica
15 a largo plazo o por vía intraarticular para actividad lo-
cal a largo plazo con efectos sistémicos bajos en el tra-
tamiento de la artritis reumática, el codo de tenis, la
bursitis, la gota y estados similares por administración
en suspensión acuosa en forma de los 17,21-dihidrocarbíl
20 carboxilatos, p.ej. 17,21-dipropionato, 17,21-dibutirato y
17-benzoato-21-acetato; tópicamente en cremas, lociones o
ungüentos en forma del 17-monoalcanoato inferior o benzoato
en el tratamiento de la dermatitis por contacto y alérgica
y de la psoriasis y de estados que responden a los corti-
25 costeroides tales como la alopecia areata y la alopecia

- 1 totalis; en la forma de suspensiones oftálmicas o pulve-
rificaciones nasales; o como aerosoles de inhalación en el
tratamiento del asma y la rinitis alérgica. Tales formas
farmacéuticas se preparan de acuerdo con procedimientos
5 bien conocidos en la técnica y pueden contener otros in-
gredientes activos, tales como antibacterianos, p.ej. sul-
fato de neomicina en cremas para uso tópico.

Los ejemplos que siguen ilustran formulaciones
tópicas de acuerdo con esta invención. En cada una de
10 ellas, un ingrediente activo preferido es 7 α -cloro-16 α -
-metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-
-dipropionato; sin embargo, este compuesto puede reempla-
zarse por cantidades equivalentes de otros compuestos acti-
vos de esta invención, p.ej. por el 17,21-dipropionato ó
15 el 17-benzoato-21-propionato de 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-
-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona. Las formula-
ciones se preparan por métodos típicos.

EJEMPLOS DE FORMULACION

	1. <u>Ungüento</u>	<u>mg/g</u>
20	Ingrediente activo	0,1-5,0
	Aceite mineral	20,0
	Petrolato blanco para completar hasta	1,00 g
	2. <u>Ungüento de glicol</u>	<u>mg/g</u>
	Ingrediente activo	0,1-0,5
	Hexilenglicol	100,0
	Monosteato de propilenglicol	20,0
25	Parafina blanca	60,0
	Petrolato blanco para completar hasta	1,000 g

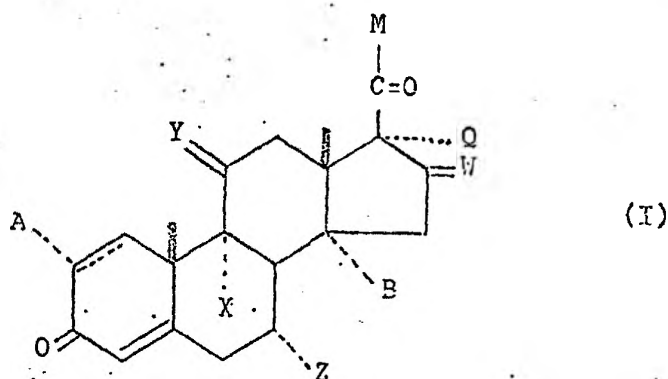
1	3. <u>Loción</u>	<u>mg/g</u>
	Ingrediente activo	0,1-5,0
	Alcohol etílico	400,0
	Polietilenglicol 400	300,0
	Hidroxipropilcelulosa	5,0
	Propilenglicol para completar hasta	1,0 g
5	4. <u>Gel</u>	<u>mg/g</u>
	Ingrediente activo	0,1-5,0
	Alcohol etílico	400,0
	Polietilenglicol 400	300,0
	Carbopol 940 (Goodrich Chemical Co.)	15,0
	Hidróxido de potasio	5,0
	Propilenglicol para completar hasta	1,00 g
10	5. <u>Crema</u>	<u>mg/g</u>
	Ingrediente activo	0,1-5,0
	Palmitato de isopropilo	100,0
	Estearato de glicerilo	80,0
	Promulgen-tipo D (Robinson, Wagner Co.)	50,0
	Parafina blanca	50,0
	Propilenglicol	100,0
	Agua purificada para completar hasta	1,00 g
15	6. <u>Aerosol tópico</u>	<u>mg/bote</u>
	Ingrediente activo	6,4
	Aceite mineral	1250,0
	Neobee M-5 (glicérido caprílico/cáprico) (PVO International, Inc.)	3743,6
	Diclorodifluorometano	17200,0
	Tricloromonofluorometano	68800,0
		<u>91000,0</u>
20	7. <u>Aerosol de inhalación</u>	<u>mg/bote</u>
	Ingrediente activo	12,60
	Ácido oleico	1,26
	Tricloromonofluorometano	5686,14
	Diclorodifluorometano	14700,00
		<u>20400,00</u>
25	8. <u>Inyección intraarticular</u>	<u>mg/ml</u>
	Ingrediente activo	0,1-5,0
	Fosfato de sodio dibásico anhidro R	2,00
	Cloruro de sodio, Farmacopea de los EE.UU.	5,00

1	/	Edetato disódico, Farmacopea de los EE.UU	0,10
		Polisorbato 80, Farmacopea de los EE.UU.	0,50
		Alcohol bencílico, R	9,00
		p-Hidroxibenzoato de metilo, Farmacopea de los EE.UU.	1,80
		p-Hidroxibenzoato de propilo, Farmacopea de los EE.UU.	0,20
		Carboximetilcelulosa sódica	5,00
5		Polietilenglicol 4000, Farmacopea de los EE.UU.	20,00
		HCl 1N, cantidad suficiente para pH 7,1	
		Agua para inyecciones, cantidad suficiente para	1,00 ml
		<u>9. Solución</u>	<u>mg/ml</u>
		Ingrediente activo	0,1-5,0
		N-metilpirrolidona	200
10		Miristato de isopropilo	50
		Alcohol isopropílico, cantidad suficiente para	1,0 ml

REIVINDICACIONES

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

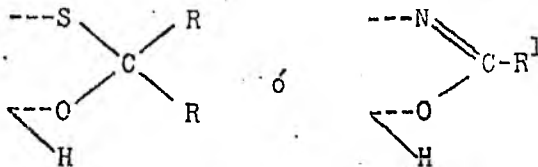
10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de 3,20-dioxo-7 α -halo-4-pregnenos y -1,4-pregnadienos de la fórmula



15 donde la línea de trazos en las posiciones 1,2 indica un enlace simple 1,2 ó un doble enlace 1,2; W es un grupo (H,H), (H, alcoholo inferior), (H, α -OV¹) ó =CHT, donde
 20 V¹ es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de ácido retinoico o de un ácido carboxílico que tiene hasta 12 áto
 25

Handwritten signature

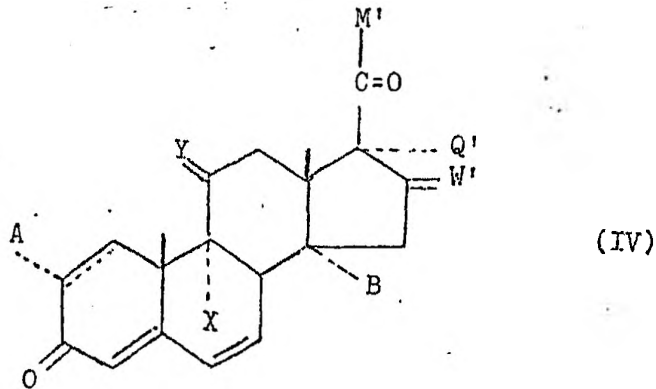
mos de carbono, y T es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo alcoholo inferior; Q es un átomo de cloro o de bromo o un grupo OV en el que V es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de un ácido carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, o bien, con la condición de que W sea un grupo (H,H) ó (H, alcoholo inferior), Q puede ser también un átomo de hidrógeno; o bien Q y W considerados juntos son un grupo 16 α , 17 α -alcoholilideno inferior-dioxi, -cicloalcoholilidendioxi ó -aralcoholilidendioxi junto con un átomo de hidrógeno en posición 16 β o un grupo



en el que R es un grupo alcoholo inferior y R¹ es un grupo alcoholo inferior o fenilo; B es un átomo de hidrógeno o bien, junto con Q, es un grupo 14 α , 17 α -alcoholilideno inferior-dioxi; M es un grupo -CHO o un tal grupo en la forma de un acetal, hemiacetal o acilal, -CH₃, -COOR³, -CH₂Hal ó -CH₂OV², donde R³ es un grupo hidrocarbilo que tiene hasta 12 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno que tiene un peso atómico menor que 100, y V² es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de ácido retinoico, de un ácido carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono o de

ácido fosfórico, que puede estar en la forma de una mono-
ó disal de metal alcalino o alcalinotérreo; o bien OV^2 jun-
to con Q es un grupo alcoholidendioxi, cicloalcoholidendioxi,
aralcoholidendioxi, alcoholortoalcanoato o alcoholorto-
5 arilcarboxilato; o, con la condición de que Q sea un grupo
O-Acilo, M puede ser también un grupo $-OR^2$ en el que R^2 es
un grupo alcohol inferior o haloalcohol inferior; X es
un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno que tiene un
peso atómico menor que 100; Y es un átomo de oxígeno o un
10 grupo $(H, \beta-OH)$ ó $(H, \beta-OCOH)$, o bien, con la condición
de que X sea cloro o bromo, Y puede ser también un grupo
 $(H, \beta-halógeno)$, teniendo dicho halógeno un peso atómico
menor que 100 y siendo al menos tan electronegativo como
X, o, con la condición de que X sea hidrógeno, Y puede ser
15 también un grupo (H, H) ; A, que se encuentra en la posición
 β en los 4-pregnenos, es un átomo de hidrógeno o, con la
condición de que Y sea $(H, \beta-OH)$, A puede ser también un
átomo de cloro o de flúor o un grupo metilo; y Z es un áto-
mo de cloro, bromo o yodo, con la condición de que Z no
20 sea un átomo de cloro cuando X es un átomo de halógeno; y,
cuando W es (H, H) , los análogos D-homo de los mismos, ca-
racterizado por la adición de un haluro de hidrógeno, se-
leccionado de entre cloruro de hidrógeno, bromuro de hidró-
geno y yoduro de hidrógeno, al enlace doble 6,7 de un com-
25 puesto de la fórmula:

5



10

15

20

25

en la que la línea de trazos, A, B, X e Y son como se definen antes y W', Q' y M' son W, Q y M como se definen antes o bien W' y Q' considerados juntos son un grupo $16\alpha, 17\alpha$ -alcoholortoalcanoato ó $16\alpha, 17\alpha$ -alcoholortoarilcarboxilato junto con un átomo de hidrógeno en la posición 16β , o bien M' es el grupo $-\text{CH}_2\text{OV}^3$, y OV^3 y Q' junto con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo C_{20} son un grupo $17\alpha, 20; 20$ 21-bis-metilendioxi, en presencia de un disolvente inerte; con las condiciones de que (i) cuando el haluro de hidrógeno es cloruro de hidrógeno, entonces X es un átomo de hidrógeno; (ii) cuando Y es el grupo (H, β -OH) y el haluro de hidrógeno es bromuro de hidrógeno, entonces X es un átomo de hidrógeno; y (iii) cuando Y es el grupo (H, β -OH) y el haluro de hidrógeno es yoduro de hidrógeno, entonces X es un átomo de hidrógeno, cloro o flúor; someter el produc

17108

to resultante, si se desea o si es necesario, a una o más de las siguientes etapas de acabado en cualquier orden apropiado, y aislar después un compuesto de la fórmula I definida antes; a) hidrólisis de un grupo o grupos esterificantes en la posición $16\alpha, 17\alpha$ y/o 21 a hidroxí; b) hidrólisis de un grupo $17\alpha, 20; 20, 21$ -bis-metilendioxi a grupos 20 -oxo- $17\alpha, 21$ -dihidroxi, o de un grupo 21 -etilenocetal a 21 -oxo, o de un grupo $17\alpha, 21$ -alcoholidendioxi, -cicloalcoholidendioxi ó -aralcoholidendioxi a grupos $17\alpha, 21$ -dihidroxi; c) esterificación de un grupo hidroxí en la posición $16\alpha, 17\alpha$ y/o 21; d) reducción de un grupo 11 -oxo a un grupo 11β -hidroxí; e) deshidratación en $9(11)$ de un 11β -alcohol insustituido en 9 a un $4, 9(11)$ -pregnadieno o a un $1, 4, 9(11)$ -pregnatrieno, excepto cuando Z es un átomo de yodo, seguida por la adición de halógeno al doble enlace en $9(11)$; o seguida por la adición de un átomo de cloro o de bromo y un grupo hidroxí al doble enlace en $9(11)$ con la formación de un 9α -cloro ó 9α -bromo- 11β -hidroxí-esteroide; f) cloración o bromación en 17α .

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de las fórmulas I y IV tienen un enlace doble en 1,2 y el disolvente orgánico inerte es anhidro.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado porque el disolvente es un éter,

un hidrocarburo clorado, un ácido orgánico, una amida terciaria o sulfóxido de dimetilo.

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, caracterizado porque el disolvente es dioxano, ácido acético o tetrahidrofurano.

10 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 4ª, caracterizado porque el compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno en tetrahidrofurano, de modo que Z en el compuesto de la fórmula I sea un átomo de cloro.

15 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 4ª, caracterizado porque el compuesto de la fórmula IV se hace reaccionar con bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno en ácido acético glacial, de modo que Z en el compuesto de la fórmula I sea un átomo de bromo o de yodo.

20 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 6ª, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de 0°C hasta la temperatura ambiente.

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 7ª, caracterizado porque el haluro de hidrógeno está presente en al menos un exceso 5 molar.

25 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi

17108



cación 8ª, caracterizado porque el haluro de hidrógeno está presente en un exceso de 10 a 50 molar.

5 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 9ª, caracterizado porque el 7 α -halo-esteroide resultante se separa a temperaturas no más altas que aproximadamente 25°C en un estado sustancialmente exento de ácido y base liberándolo del exceso de ácido y de disolvente sin someterlo a un medio sustancialmente básico.

10 11ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizado porque se prepara un esteroide de la fórmula I definida en la reivindicación 1ª, en la que Y es el grupo (H, β -OH), a partir de un esteroide de la fórmula IV definida en la reivindicación 1ª, en la que Y es un átomo de oxígeno, por reacción con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno en un disolvente orgánico inerte, seguida por reducción en la posición 11.

15 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11ª, caracterizado porque la reducción se efectúa con borohidruro de sodio, potasio o litio, borohidruro de tetra-n-butilamonio ó hidruro de tri-terc.butoxi-aluminio y litio, en un disolvente orgánico inerte.

20 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11ª, caracterizado porque la reducción se efectúa

con borohidruro de sodio en un disolvente orgánico inerte que comprende metanol o dimetilformamida.

5 14ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de fórmulas I y IV tienen un enlace simple en posición 1,2, la reacción con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno se efectúa a una temperatura no mayor que 30°C, y el 7 α -halo-esteroide resultante se aísla a 10 temperaturas no mayores que 25°C en un estado sustancialmente exento de ácido y base dejándolo libre del exceso de ácido y de disolvente sin someterlo a un medio sustancialmente básico.

15 15ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14ª, caracterizado por los rasgos distintivos de cualquiera de las reivindicaciones 3ª a 9ª.

16ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14ª, o la reivindicación 15ª, caracterizado porque el disolvente orgánico inerte no es anhidro y el haluro de hidrógeno es cloruro de hidrógeno.

20 17ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14ª a 16ª, caracterizado por los rasgos distintivos de la reivindicación 12ª y/o la reivindicación 13ª.

25 18ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17ª, caracterizado porque el producto de la re-

ducción se oxida con un agente oxidante capaz de oxidar un grupo hidroxilo alílico a un grupo oxo en condiciones sustancialmente no básicas.

5 19ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18ª, caracterizado porque el agente oxidante es dióxido de manganeso activo neutro en un disolvente orgánico inerte a la temperatura ambiente.

10 20ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18ª, caracterizado porque el agente oxidante es clorocromato de piridinio en un disolvente orgánico inerte, o una carbodiimida con sulfóxido de dimetilo y un ácido débil.

15 21ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 20ª, caracterizado porque X en los compuestos de fórmulas I y IV es un átomo de hidrógeno.

20 22ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la hidrólisis (a) de un grupo esterificante en la posición 16~~α~~, 17~~α~~ ó 21 se efectúa por medio de una base moderadamente débil.

25 23ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la hidrólisis (a) de un grupo esterificante en la posición 16, 17 ó 21 se efectúa por medio de un ácido mineral fuer-

te.

24ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la hidrólisis (a) de un 17 α ,21-ortoéster en la posición 21 para dar un 17-éster se efectúa en condiciones moderadamente ácidas.

25ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la hidrólisis (a) de un 16 α ,17 α -ortoéster en la posición 16 α para dar un 17-éster se efectúa en condiciones moderadamente ácidas.

26ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la hidrólisis (a) de un 16- ó 21-hidrocarbilo-carboxilato se efectúa por medio de malta-diestasa.

27ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la hidrólisis (b) de un 21-etilencetal o de un grupo 17 α ,21-alcoholidendioxi, -cicloalcoholidendioxi ó -aralcoholidendioxi se efectúa por medio de un ácido moderadamente débil.

28ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la hidrólisis (b) de un grupo 17 α ,20;20,21-bis-metilenodioxi se efectúa por medio de un ácido moderadamente débil o

en condiciones sustancialmente neutras por medio de tetrafluoroborato de trifenilcarbenio.

5 29ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la esterificación (c) de un grupo hidroxilo en la posición 16 α y/ó en la posición 21 y/ó, en ausencia de un grupo hidroxilo en posición 11 β , en la posición 17 α , se efectúa por medio de un ácido carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono o ácido retinoico junto con un agente esterificante o por medio de un derivado reactivo de dicho ácido.

10 30ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la esterificación (c) de un esteroide resultante que tiene grupos hidroxilo en posición 11 β y 17 α se efectúa en la posición 17 por conversión del grupo hidroxilo 11 β en 11 β -trifluoroacetato con anhídrido trifluoroacético, esterificación en la posición 17 con el ácido requerido, anhídrido trifluoroacético y un catalizador ácido fuerte, e hidrólisis del grupo 11 β -trifluoroacetato con una base moderadamente débil.

15 20 31ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la esterificación (c) de un 21-alcohol se efectúa por medio de cloruro de pirofosforilo para dar un fosfato en la posición 21; el cual, si se desea, se convierte en una

mono- ó disal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

5 32ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31ª, caracterizado porque la sal metálica se prepara por neutralización parcial o completa del fosfato en la posición 21 con un metóxido de metal alcalino o un metóxido de metal alcalinotérreo.

10 33ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la esterificación (c) de un grupo 17 α -hidroxi en un 17 α ,21-dialcohol ó 11 β ,17 α ,21-trialcohol se efectúa por formación de un 17 α ,21-ortoéster seguida por hidrólisis en la posición 21.

15 34ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª y 14ª a 16ª, caracterizado porque la reducción (d) de un grupo cetona en la posición 11 se efectúa por medio de borohidruro de sodio, potasio o litio, borohidruro de tetra-n-butilamonio o hidruro de tri-terc.butoxi-aluminio y litio, en un disolvente orgánico inerte.

20 35ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la deshidratación (e) en posición 9(11) se efectúa por medio de cloruro de mesilo, una amina terciaria, una dialcohol amida y dióxido de azufre.

25 36ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera

de las reivindicaciones 1ª a 21ª y 35ª, caracterizado por-
que la introducción (e) de un átomo de cloro en posición
9 α ó de un átomo de bromo en posición 9 α junto con un
grupo hidroxil en posición 11 β se efectúa por medio de una
5 N-cloroamida ó N-bromoamida y un ácido mineral fuerte en
un disolvente orgánico inerte.

37ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª a 21ª y 35ª, caracterizado por-
que la introducción (e) de átomos de halógeno en posición
10 9 α y 11 β se efectúa por medio de cloro molecular en clo-
roformo y piridina, por medio de fluoruro de hidrógeno y
una N-cloroamida ó N-bromoamida en un disolvente orgánico
inerte, o por medio de cloruro de hidrógeno y una N-bromo-
amida en un disolvente orgánico inerte.

15 38ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizado porque la
introducción (f) de un átomo de cloro en posición 17 α ó
un átomo de bromo en posición 17 α se efectúa por medio de
una N-cloroamida ó N-bromoamida en un disolvente inerte a
20 temperatura reducida.

39ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 37ª ó la reivindicación 38ª, caracterizado porque
la N-cloroamida ó N-bromoamida es N-clorosuccinimida ó N-
-bromosuccinimida.

25 40ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera

de las reivindicaciones 1ª a 39ª, caracterizado porque, para preparar un compuesto de la fórmula I definida en la reivindicación 1ª, en la que X, Y y Z son como se ha definido en la reivindicación 1ª; la línea de puntos indica un doble enlace 1,2; W es un grupo (H,H), (H, alcohol inferior), (H, α -OV¹) ó =CHT, donde V¹ es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de ácido isonicotínico, de ácido benzoico sustituido por un átomo de halógeno o por un grupo metoxi, de ácido retinoico o de un ácido hidrocarbilarboxílico que tenga hasta 12 átomos de carbono, y T es un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo alcohol inferior; Q es un átomo de cloro o de bromo o un grupo OV en el que V es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de un ácido hidrocarbilarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono o de ácido benzoico sustituido por un átomo de halógeno o por un grupo metoxi, o bien, con la condición de que W sea un grupo (H,H) ó (H, alcohol inferior), Q puede ser también un átomo de hidrógeno; ó bien, Q y W considerados juntos, son un grupo 16 α ,17 α -alcoholideno inferior-dioxi ó 16 α ,17 α -cicloalcoholidendioxi; A y B son átomos de hidrógeno; y M es un grupo -CHO o un tal grupo en la forma de un acetal, hemiacetal o acilal, -CH₃, -COOR³, -CH₂Hal ó -CH₂OV², donde R³ es un grupo hidrocarbilarboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, Hal es un átomo de halógeno que tiene un peso atómico menor que 100, y V²

17108

es un átomo de hidrógeno o un radical acilo de ácido-reti-
noico, de ácido isonicotínico, de ácido benzoico sustitui-
do por un átomo de halógeno o por un grupo metoxi, de un
5 ácido hidrocarbilarboxílico que tiene hasta 12 átomos de
carbono o de ácido fosfórico, que puede estar en la forma
de una mono- ó disal de metal alcalino o de metal alcalino
térreo; o bien OV^2 junto con Q es un grupo alcoholidendio-
xi, alcoholortoalcanoato ó alcoholortoarilcarboxilato; o
bien, con la condición de que Q sea un grupo O-Acilo, M
10 puede ser también un grupo $-OR^2$ en el que R^2 es un grupo
alcoholo inferior o haloalcoholo inferior, un compuesto
de la fórmula IV definida en la reivindicación 1ª, en la
que la línea de puntos indica un doble enlace 1,2, A y B
son como se definen antes, X e Y son como se definen en la
15 reivindicación 1ª y W', Q' y M' son W, Q y M, respectiva-
mente, como se definen antes, o bien W' y Q' tomados jun-
tos son un grupo 16 α ,17 α -alcoholortoalcanoato ó 16 α ,17 α -
alcoholortoarilcarboxilato junto con un átomo de hidróge-
no en la posición 16 β , o bien M' es el grupo $-CH_2OV^3$, y
20 OV^3 y Q' junto con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo
C₂₀ son un grupo 17 α ,20; 20,21-bis-metilendióxido, es so-
metido a reacción con cloruro de hidrógeno, bromuro de hi-
drógeno o yoduro de hidrógeno en presencia de un disolven-
te inerte.

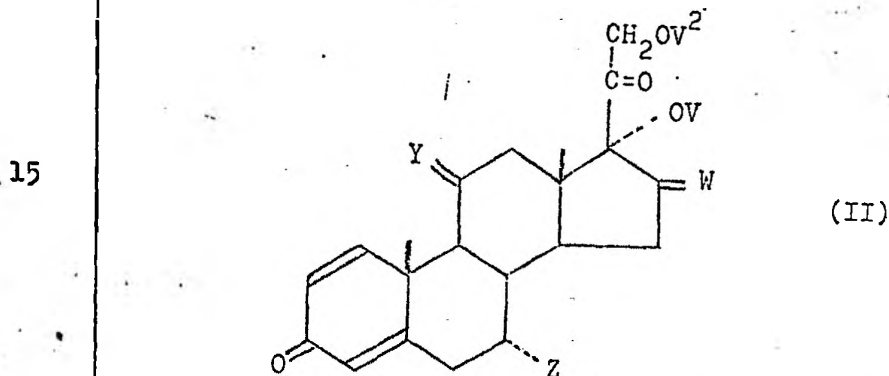
25

41ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquier

ra de las reivindicaciones 1ª a 40ª, caracterizado porque W en los compuestos de fórmulas I y IV es un grupo metileno o el grupo (H, CH₃).

5 42ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 41ª, caracterizado porque Y en los compuestos de fórmulas I y IV es un átomo de oxígeno o el grupo (H, β-OH).

10 43ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 42ª, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula

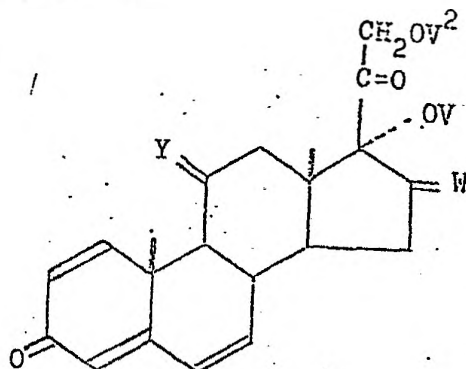


20

25 en la que Z es un átomo de cloro o de bromo, W es un grupo metileno o el grupo (H, CH₃), Y es un átomo de oxígeno o el grupo (H, β-OH), y V y V², que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o radicales acilo de áci-

Handwritten signature or initials.

dos hidrocarbilo-carboxílicos que tienen hasta 12 átomos de carbono; por reacción de un compuesto de la fórmula



en la que W, Y, V y V² son como se definen antes, con cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno en un disolvente inerte.

15 44ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 43ª, caracterizado porque V y V², que pueden ser iguales o diferentes, son radicales acilo de ácidos hidrocarbilo-carboxílicos que tienen hasta 8 átomos de carbono.

20 45ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 43ª ó la reivindicación 44ª, caracterizado porque W es el grupo (H, α -CH₃).

46ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43ª a 45ª, caracterizado porque V es un grupo propionilo, n-butirilo ó benzóilo.

25 47ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin

PS

dicación 45ª, caracterizado porque V es un grupo benzófilo ó propionilo, y V² es un grupo alcanófilo inferior que tiene hasta 8 átomos de carbono.

5 48ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque, para preparar 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con cloruro de hidrógeno.

10 49ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque, para preparar 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con cloruro de hidrógeno, y el 7 α -cloro-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato resultante se reduce con borohidruro de sodio en un disolvente inerte.

15 20 50ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque, para preparar 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-

-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con bromuro de hidrógeno.

5 51ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque, para preparar 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con bromuro de hidrógeno, y el 7 α -bromo-10 -16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato resultante se reduce con borohidruro de sodio en un disolvente inerte.

15 52ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque, para preparar 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con bromuro de hidrógeno.

20 53ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque, para preparar 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,25 -20-triona-17-benzoato-21-acetato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con bromuro de hidrógeno.

mula IV, reaccione con bromuro de hidrógeno, y el 7 α -bromo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17-benzoato-21-acetato resultante se reduce con borohidruro de sodio en un disolvente inerte.

5 54^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α -yodo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-
10 -triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con yoduro de hidrógeno.

15 55^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α -yodo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17-benzoato-21-acetato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17-benzoato-21-acetato, correspondiente a la
20 fórmula IV, reaccione con yoduro de hidrógeno, y el 7 α -yodo-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17-benzoato-21-acetato resultante se reduce con borohidruro de sodio en un disolvente inerte.

25 56^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α -cloro-16-metileno-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I,

17108

se deja que 16-metil-eno-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con cloruro de hidrógeno.

5 57^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α -cloro-16-metileno-1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16-metileno-1,4,6-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con cloruro de hidrógeno, y el 7 α -cloro-16-10 -metileno-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato resultante se reduce con borohidruro de sodio en un disolvente inerte.

15 58^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α -bromo-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato, correspondiente a la 20 fórmula IV, reaccione con bromuro de hidrógeno.

25 59^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α -bromo-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-pregnadieno-11 β ,21-diol-3,20-diona-21-acetato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4,6-pregnatrieno-

-21-ol-3,11,20-triona-21-acetato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con bromuro de hidrógeno, y el 7 α -bromo-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-pregnadieno-21-ol-3, 11,20-triona-21-acetato resultante se reduce con borohidru

5 ro de sodio en un disolvente inerte.

60^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α -cloro-4-pregneno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 4,6-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato,

10 correspondiente a la fórmula IV, reaccione con cloruro de hidrógeno.

61^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α -cloro-4-pregneno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I, se deja que 4,6-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula IV, reaccione con cloruro de hidrógeno, el 7 α -cloro-4-pregneno-17 α ,21-diol-3,11,20-

15 -triona-17,21-dipropionato resultante se reduce con borohidru

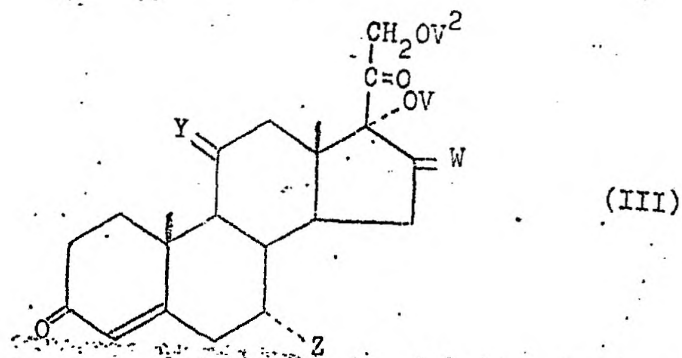
20 ro de sodio en un disolvente inerte, y el producto resultante se oxida con dióxido de manganeso activo neutro en un disolvente orgánico inerte a temperatura ambiente.

62^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar 7 α ,9 α ,

25

11 β -triclora-16 α -metil-1,4-pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-
 -diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la fórmula I,
 se deja que 16 α -metil-1,4,6-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-
 -triol-3,20-diona-17,21-dipropionato, correspondiente a la
 5 fórmula IV, reaccione con cloruro de hidrógeno, el 7 α -clo
 ro-16 α -metil-1,4-pregnatrieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dio
 na-17,21-dipropionato resultante se deshidrata en las posi
 ciones 9,11 con cloruro de mesilo, una amina terciaria,
 una dialcoholamida y dióxido de azufre para producir 7 α -
 10 -cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrieno-17 α ,21-diol-3,20-
 -diona-17,21-dipropionato, y se deja que este compuesto
 reaccione con cloro molecular en cloroformo y piridina.

15 63^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
 dicación 1^a, caracterizado porque se prepara un compuesto
 de la fórmula

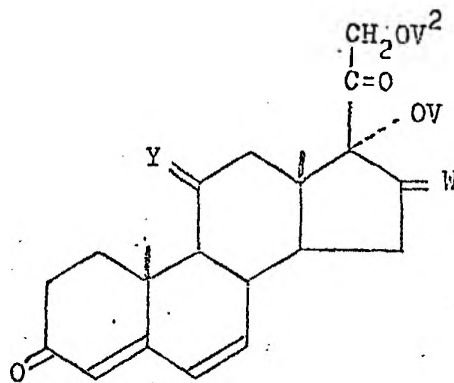


25

17108

[Handwritten signature]

donde Z es un átomo de cloro, bromo o yodo, Y es un átomo de oxígeno o el grupo ($H, \beta-OH$), W es un grupo metileno o el grupo (H, CH_3) ó (H, H), y V y V^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o radicales acilo de ácidos hidrocarbilarboxílicos que tienen hasta 12 átomos de carbono; por reacción de un compuesto de la fórmula.



en la que W, Y, V y V^2 son como se definen antes, con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno en un disolvente inerte.

64^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3,20-DIOXO-7 α -HALO-4-PREGENOS Y -1,4-PREGNADIENOS.

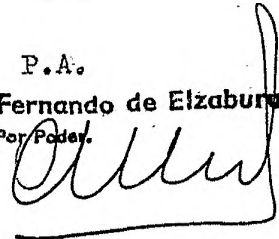
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ciento ochenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23.OCT.1978

5

P.A.
Fernando de Elizaburo
Por Poder.



10

15

20

25

17108

MPB.

