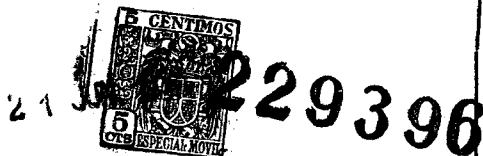


229396



229396

MEMORIA DESCRIPTIVA
que se acompaña a
la solicitud de
una PATENTE DE INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA
a favor de
OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, Sociedad nor-
teamericana, con domicilio en 460 Park Avenue, NEW
YORK 22, N.Y., Estados Unidos de América,
p o r
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTEROIDES 12 α -11 β -
HIDROXI u 11-CETO DE LA SERIE Δ^4 -PREGNENE".
Inventores: JOSEF EDWARD HERZ y JOSEF FRIED
Con prioridad de la solicitud de la Patente nortea-
mericana número de Serie 519.682, del 1 $^{\circ}$ de julio de
1955.



- 5.- La presente invención se refiere a la síntesis de varios esteroides, y tiene por objeto la provisión de (I) un procedimiento aventajado para la preparación de esteroides de la serie pregnano (incluyendo alopregnano, pregneno y pregnadieno) que, posee un sustituyente de 12a-halógeno y un sustituyente de 11-ceto ó 11 β -hidroxi, y de (II) ciertos esteroides útiles por sí mismos como esteroides activos fisiológicamente o en la preparación de derivados de esteroides activos fisiológicamente.
- 10.- El procedimiento de esta invención esencialmente comprende: (a) convertir un Δ^{11} -esteroide de la serie pregnene (incluyendo el alopregnene, pregnadieno y pregnatrieno) en el correspondiente esteroide de 12a-bromo-11 β -hidroxi de la serie pregnano (incluyendo el alopregnano, pregnene y pregnadieno);
- 15.- (b) convertir este último en el correspondiente derivado de 11 β ,12 β -epoxi del mismo; (c) convertir el derivado de 11 β ,12 β -epoxi en el correspondiente derivado de 12a-halo-11 β -hidroxi del mismo (cuando el grupo halo es bromo, desde luego pueden eliminarse las etapas b y c);
- 20.- (d) convertir dicho derivado de 12a-halo-11 β -hidroxi en el correspondiente derivado de 4 β -bromo (ó 2,4-dibromo), y luego por dehidrobromuración en el correspondiente derivado de Δ^4 -pregnene (o una mezcla del correspondiente $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno y $\Delta^{4,6}$ -pregnadieno) (si el Δ^{11} -esteroide inicial contiene el requerido 4,5- y/o 1,2;4,5- y 4,5;6,7-de no-saturación, desde luego puede eliminarse la etapa d);
- 25.- y (e) oxidar a voluntad el esteroide 11 β -hidroxi así formado al correspondiente derivado 11-ceto.
- 30.- Los compuestos de esta invención comprenden: (A) los esteroides de 11 β , 12 β -epoxi intermediarios de la serie pregnano (incluyendo el alopregnano, pregneno y pregnadieno); (B) los esteroides de 12a-halo-11 β -hidroxi intermediarios de la serie pregnano (incluyendo el alopregnano), en los cuales el radical halo es cloro o flúor (v.g., un halógeno de peso atómico mayor de 18 y menor de 36);
- 35.- (C) los esteroides de 12a-halo-4 β -bromo-11 β -hidroxi intermediarios de la serie pregnano; (D) los esteroides de 12a-halo-2,4-dibromo-11 β -hidroxi intermediarios de la serie pregnano (incluyendo el alopregnano); y (E) los esteroides 12a-halo-11 β -hidroxi



229396

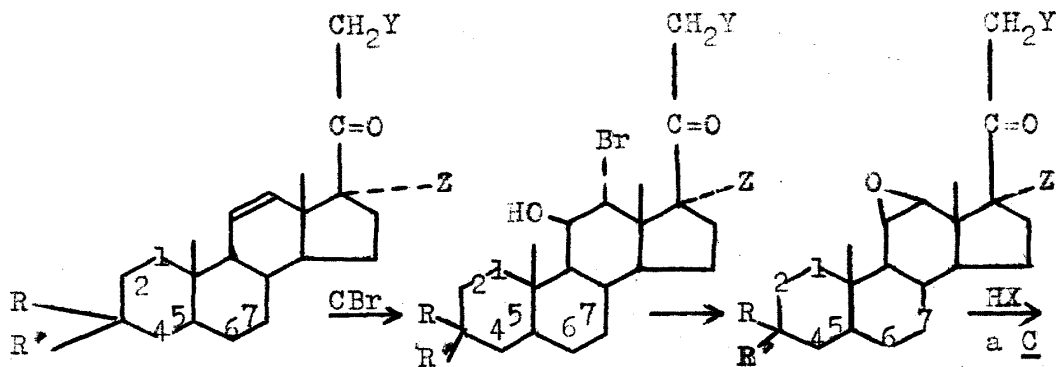
40.-

xi (6 11-ceto)- Δ^4 -esteroides fisiológicamente activos de la serie pregneno (incluyendo el $\Delta^{1,4}$ y $\Delta^{1,6}$ -pregnadieno).

45.-

Para una mejor comprensión de la precedente general y siguiente detallada descripción de los procedimientos de la invención, se hace referencia al siguiente análisis esquemático:

50.-



55.-

A

B

60.-

65.-

70.-

75.-

21



229396

80.-

85.-

90.-

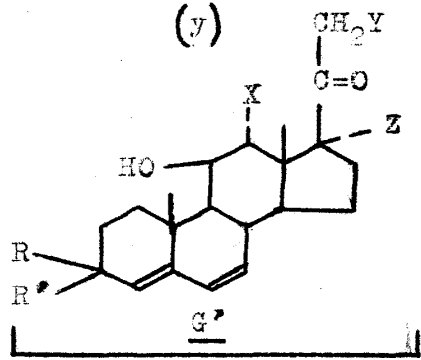
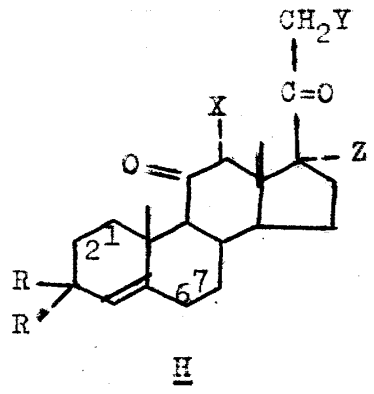
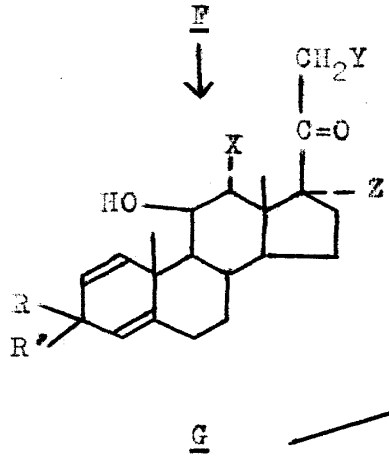
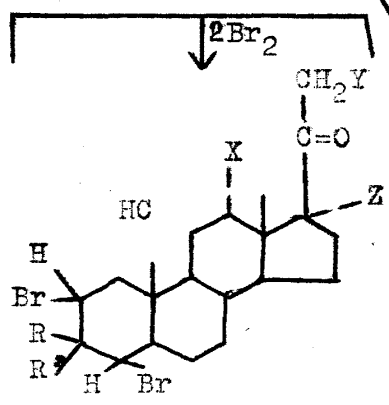
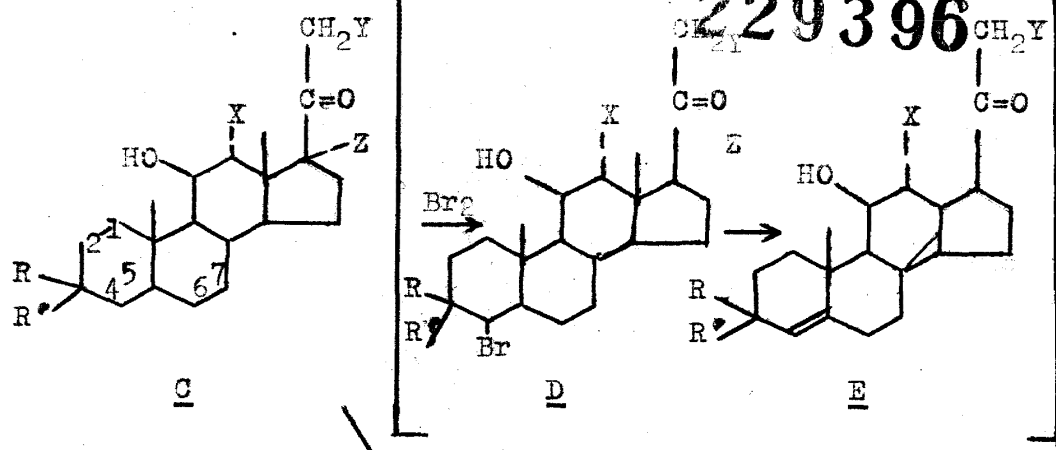
95.-

100.-

105.-

110.-

115.-





229396

- 120.- en el que las posiciones 1,2;4,5 y 6,7 son de enlace doble o sea saturadas, y en el que individualmente R es hidrógeno, R' es hidroxilo, y juntas R y R' es oxo (ceto) o un grupo convertible a él por hidrólisis (v.g., cetal), R y R' siendo preferidas como ceto, X es halógeno (preferentemente un halógeno de peso atómico mayor de 18 y menor de 26 --v.g., cloro o fluor--), Y es hidrógeno, hidroxilo o aciloxilo, Z es hidrógeno o a-hidroxilo, y GBr es una N-bromamida (incluyendo imida) de un ácido carboxílico (incluyendo derivados).
- 125.-

- 130.- Compuestos apropiados como reactivos iniciales en el procedimiento de esta invención incluyen preferentemente Δ^{11} -pregneno-3,20-dionas y Δ^{11} -pregneno-21-ol-3,20-dionas y ésteres de los mismos. (particularmente ésteres ácidos carboxílicos, tales como ésteres ácidos carboxílicos de hidrocarburo con menos de 10 átomos de carbono en la mitad ácida, como por ejemplo los ésteres ácidos alcanóicos inferiores--v.g., el acetato, propionato, butirato y enantato-- y los ésteres ácidos carboxílicos aromáticos de hidrocarburo monocíclico --v.g., el benzoato--), aun cuando pueden utilizarse también otras materias primas, como: $\Delta^{4,11}$ -pregnadieno-3,20-diona; $\Delta^{4,11}$ -pregnadieno-21-ol-3,20-diona y ésteres de los mismos; $\Delta^{4,11}$ -pregnadieno-17a-ol-3,20-diona; $\Delta^{4,11}$ -pregnadieno-17a,21-diol-3,20-diona y ésteres de los mismos; Δ^{11} -pregneno-17a-ol-3,20-diona; Δ^{11} -pregneno-17a,21-diol-3,20-diona y ésteres de los mismos; $\Delta^{1,4,11}$ -pregnatrieno-3,20-diona; $\Delta^{1,4,11}$ -pregnatrieno-17a-ol-3,20-diona; $\Delta^{1,4,11}$ -pregnadieno-21-ol-3,20-diona y ésteres de los mismos; $\Delta^{1,4,11}$ -pregnatrieno-17a-21-diol-3,20-diona y ésteres de los mismos; $\Delta^{4,6,11}$ -pregnatrieno-3,20-diona; $\Delta^{4,6,11}$ -pregnatrieno-17a-ol-3,20-diona; $\Delta^{4,6,11}$ -pregnatrieno-21-ol-3,20-diona- y ésteres de los mismos; y $\Delta^{4,6,11}$ -pregnatrieno-17a,21-diol-3,20-diona y ésteres de los mismos.
- 135.-
- 140.-
- 145.-
- 150.-

- 155.- Estos compuestos se reaccionan con un compuesto de la fórmula GBr, en la cual GBr es como se ha definido arriba, y preferentemente un N-bromamida de un ácido alcanóico inferior (v.g., N-bromacetamida), un N-bromimida de un ácido alcanodico inferior (v.g., N-bromosuccinimida), o dibromodimetilhidantoina. Esta reacción se efectúa óptimamente en presencia de un ácido fuerte (v.g., ácido perclórico), por lo que se forma el deseado producto bromurado excluyendo los



229396

160.- subproductos indeseados.

La reacción resulta en la producción de compuestos A (preferentemente por completo saturados y de cis-configuración en la 5-posición), los cuales se reaccionan después con un reactivo básico, como una sal alcalina de un ácido orgánico débil (v.g., un carbonato o acetato alcalino), o un hidróxido alcalino (v.g., hidróxido potásico), o un disolvente apropiado, como alcoholes, ácidos alcanóicos inferiores, o cetonas (preferentemente de un alcohol, como metanol o etanol), para formar los derivados de 11 β -12 β -apoxi

165.- de esta invención, los compuestos B.

170.- Los compuestos B se reaccionan luego con un hidrácido (v.g., ácido bromhídrico, yodhídrico, y preferentemente fluorhídrico o clorhídrico) y un disolvente apropiado, como un alcano halogenado (v.g., cloroformo), un alcohol (v.g., metanol), o un éter (v.g., dioxano). Por esta reacción se forman compuestos C en los que el substituyente 12 α -halo corresponde al haluro del ácido hidrohídrico de la reacción. Si se utiliza ácido bromhídrico, los compuestos A se re-forman; de otra manera, se obtienen nuevos derivados de esteroide que tienen un substituyente 12 α -halo y otro 11 β -hidroxi.

175.- Si el reactivo inicial o los compuestos A y B intermedios se saturan en las posiciones 1,2;4,5; y 6,7 (siendo preferidos tales intermediarios), los resultantes compuestos C inactivos pueden ser convertidos en esteroides activos fisiológicamente por la introducción de un enlace doble en la 4,5-posición. Esto puede hacerse por: (1) reaccionando los compuestos C, en los que el núcleo esteroide es saturado y de la configuración pregnano, con aproximadamente un mol, de bromo por cada mol de esteroide, formando así compuestos D que contienen un substituyente 4 β -bromo, y dehidrobromuración como por tratamiento con un haluro alcalino (como un cloruro alcalino, por ejemplo cloruro de litio) o con un derivado de hidrazina (v.g., dinitrofenilhidrazina, o semicarbazida) para formar la correspondiente hidrazona o semicarbazona, seguido por descomposición de esta última con un ácido ceto (v.g., ácido pirúvico) para preparar un Δ^4 -pregneno, compuestos E, que corresponden a compuestos C, en los que la 4,5-posición es de enlace doble; o

185.-

190.-

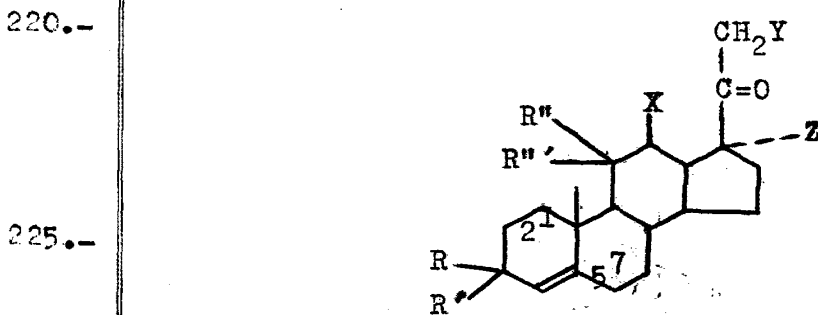
195.-



- 200.- (2) reaccionando compuestos C en los que el núcleo esteroide es saturado y puede ser de configuración pregnano o de alopregnano, con dos moles de bromo por cada mol de esteroide, formando así compuestos F que contienen un sustituyente 2,4-dibromo (2a,4a si los compuestos C son alopregnanos y 2 β ,4 β si los compuestos C son pregnanos), y dehidrobromuración por tratamiento con una base orgánica, como piridina o colidina, para preparar una mezcla (separable por cromatografía) de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno, compuestos G, y $\Delta^{4,6}$ -pregnadieno, compuestos G'. Estos derivados corresponden a compuestos C donde la 4,5-posición y una de las posiciones 1,2 ó 6,7 es de doble enlace.

Los compuestos C, E, G ó G' pueden ser oxidados si se desea a los correspondientes derivados 11-ceto, compuestos R, por tratamiento con un agente oxidante, como un compuesto de cromo hexavalente (v.g., ácido crómico).

- 215.- Los nuevos esteroides 12a-halo-11 β -hidroxi (o 11-ceto) Δ^4 -pregneno (incluyendo el pregnadieno) de esta invención (compuestos E, G, G' y H) y particularmente aquellos de la fórmula general:



- 230.- donde las 1,2- y 6,7-posiciones son saturadas o de enlace doble; R, R', X, Y y Z son, como se define anteriormente; e individualmente, R'' es hidrógeno, R''' es hidroxilo, y juntos R'' y R''' representan ceto o ceto acetalizado, son esteroides fisiológicamente activos que poseen glucocorticoide, así como mineralcorticoide de actividad. Así pues, los nuevos esteroides de esta invención pueden ser administrados
- 235.- en lugar de, o de la misma manera que la cortisona o hidrocortisona en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatomiositis, o de la misma manera que la desoxicorticosterona en el tratamiento de Addisonismo o insuficiencias adrenales. La dosis para tal administración, desde luego,



240.-

depende de la actividad relativa del compuesto; por lo que, donde el derivado esteroide tiene aproximadamente la misma actividad que la cortisona, la dosis del primero a emplear sería aproximadamente igual a la dosis empleada de la última.

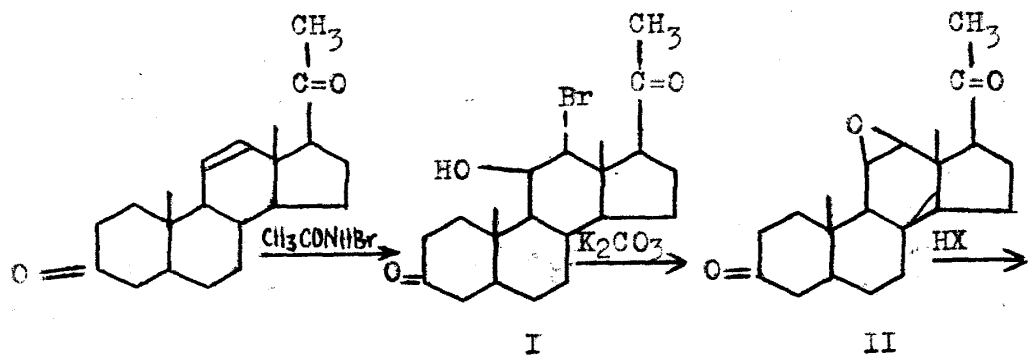
245.-

Los 12a-bromo-11-ceto-esteroides de esta invención son además útiles como intermediarios en la preparación de los correspondientes derivados 12-debromo, a los que se convierten por tratamiento bien sea con bromo en ácido acético o cloruro cromoso.

250.-

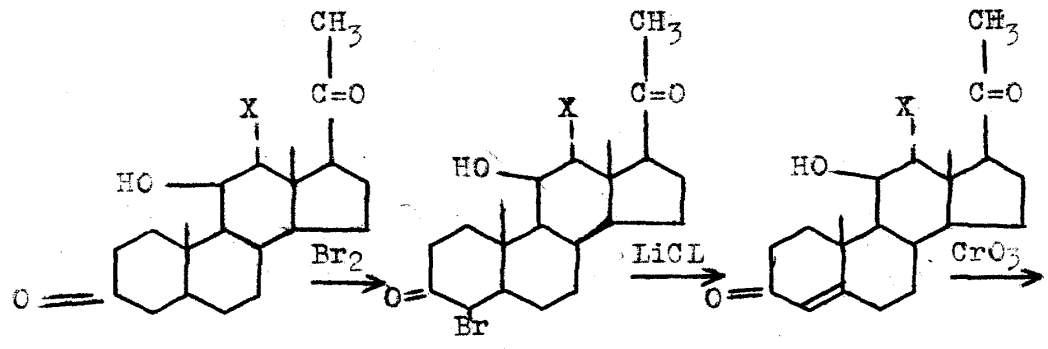
Con objeto de ilustrar el procedimiento preferido de esta invención, se hace referencia al siguiente análisis esquemático empleando Δ^{11} -pregneno-3,20-diona como materia prima

255.-



260.-

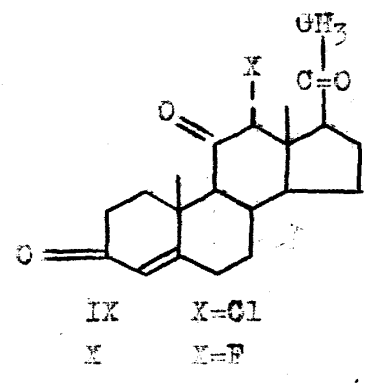
265.-



270.-

III X=Cl V X=Cl VII X=Cl
IV X=F VI X=F VIII X=F

275.-





957

396

280.- Los siguientes ejemplos ilustran la invención (todas las temperaturas se expresan en centígrados).

Ejemplo 1

12a-bromopregnano-11 β -ol-3,20-diona (I)

285.- A una solución de 400 mg. de Δ^{11} -pregneno-3,20-diona en 40 ml. de dioxano puro y 4 ml. de agua se agregan 240 mg. de N-bromoacetamida y al poco tiempo 2.0 ml. de 1 N de ácido perclórico acuoso. Después de 25 minutos a temperatura ambiente, se agrega sulfito sódico acuoso al 5% para destruir el exceso de N-bromoacetamida, y al poco tiempo 75 ml. de cloroformo. Después de separar la capa acuosa, se lava la capa de cloroformo con bicarbonato sódico diluido y agua, y se seca por encima de sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente in vacuo, el residuo se lixivía con acetato etílico, dejando aproximadamente 262 mg. de materia cristalina, que funde en aproximadamente 228-230° (dec.).

290.- Esta materia, por recristalización a partir de tetrahydrofurano-hexano da 12a-bromopregnano-11 β -ol-3,20-diona pura, que tiene las siguientes propiedades: p.f. aproximadamente 251-252° (dec.); (a)_D²³ + 76° (c, 0.37 en dioxano).

300.- Anal. calcd para C₂₁H₃₁O₂Br: (411.38) C, 61.31; H, 7.60; Br, 19.43. Encont.: C, 61.70; H, 7.19; Br, 19.73.

305.- Este esteroide previamente ha sido descrito por Hegner y Reichstein (Helv. Chim. Acta 26, 721 -1943-). De manera similar, Δ^{11} -pregneno-21-ol-3,20-diona 21-acetato, $\Delta^{4,11}$ -pregnadieno-3,20-diona y $\Delta^{4,11}$ -pregnadieno-21-ol-3,20-diona 21-acetato pueden ser convertidos en 12a-bromopregnano-11 β , 21-diol-3,20-diona 21-acetato, 12a-bromo- Δ^4 -pregnano-11 β -ol-3,20-diona y 12a-bromo- Δ^4 -pregneno-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato respectivamente

310.- Ejemplo 2

11 β ,12 β -epoxi-pregnano-3,20-diona (II)

315.- A una solución de 271 mg. de 12a-bromopregnano-11 β -ol-3,20-diona en 24 ml. de metanol se agregan 220 mg. de carbonato potásico en 1.2 ml. de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual el metanol se separa in vacuo. Extracción de la mezcla residual con éter proporciona aproximadamente 247 mg. de materia cristalina que se recristaliza a partir de acetona-hexano. La 11 β ,12 β -epoxi-pregnano-3,20-diona pura tiene



229396

320.- las siguientes propiedades: p.f., aproximadamente 299-140°; (a)_D²³ + 39° (c, 0.38 en cloroformo); λ_{max.}^{Nujol} 5.86 μ, 5.88 μ (3 y 20-ceto).

Anal. Calcd: para C₂₁H₃₀O₃ (330.45); C, 76.32; H, 9.15. Encontrdo: C, 76.15; H, 8.90.

325.- Análogamente, 12a-bromopregnano-11β,21-diol-3,20-diona 21-acetato, 12a-bromo-Δ⁴-pregneno-11β-ol-3,20-diona y 12a-bromo-Δ⁴-pregneno-11β,21-diol-3,20-diona 21-acetato pueden ser convertidos en 11β,12β-epoxi-pregnano-21-ol-3,20-diona 21-acetato, 11β, 12β-epoxi-Δ⁴-pregneno-3,20-diona y 11β,12β-epoxi-Δ⁴-pregneno-21-ol-3,20-diona 21-acetato, respectivamente.

Ejemplo 3

12a-cloropregnano-11β-ol-3,20-diona (III)

333.- A una solución de 63 mg. de 11β,12β-epoxi-pregnano-3,20-diona en 10 ml. de dióxano puro se agregan 2.5 ml. de 2.5 N-ácido clorhídrico acuoso. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual se agregan 30 ml. de cloroformo. La separación de las capas seguida por lavado de la fase cloroformo-dióxano con solución de bicarbonato sódico diluido y con agua, y el secado subsiguiente encima de sulfato sódico proporcionan, después de la evaporación del disolvente in vacuo aproximadamente 65 mg. de 12a-cloro-pregnano-11β-ol-3,20-diona esencialmente pura; p.f. aprox. 241-244° (dec.). La substancia analíticamente pura tiene las siguientes propiedades: p.f. aprox. 246-248° (dec.); (a)_D²³ + 80° (c, 0.31 en cloroformo); λ_{max.}^{Nujol} 2.96 μ (OH), 5.83 (3-ceto), 5.95 (20-ceto).

340.- Anal. Calcd: para C₂₁H₃₁O₃Cl (366.92): C, 68.74; H, 8.52; Cl, 9.66. Encontr.: C, 69.16; H, 8.50; Cl, 9.36.

345.- Ejemplo 4

12a-fluoropregnano-11β-ol-3,20-diona (IV)

355.- A una mezcla de 1 ml. de metanol y 1.5 ml. de fluoruro de hidrógeno se agregan, a -76°, 75 mg. de 11β,12β-epoxi-pregnano-3,20-diona. La solución resultante se permite que se caliente lentamente a 0°, y en este punto se agrega otro 1 ml. de fluoruro de hidrógeno. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 5 horas, adquiriendo en este tiempo un color rojo oscuro. Se agrega cloroformo, la solución resultante se sumerge en un baño de hielo y se neu-



229396

- 360.- traliza el fluoruro de hidrógeno por la adición de una suspensión de bicarbonato sódico en agua. La extracción de la solución de cloroformo con agua da, después del secado, sobre sulfato sódico, y evaporación del disolvente in vacuo, aproximadamente 84 mg. de un residuo amorfo. Este último
- 365.- se cromatografía sobre 2 gr. de alúmina lavada en ácido sulfúrico, y se elúa la columna con 200 ml. de benceno-hexano 1:1, 300 ml. benceno-hexano 3:1 y 250 ml. de benceno. Los últimos dos eluados proporcionan 12a-fluoropregnano-11 β -ol-3,20-diona, la cual, después de la recristalización a partir de acetato hexano-etílico tiene las siguientes propiedades: p.f. aprox. 186-187 $^{\circ}$; (α)_D²³ 0 $^{\circ}$; (α)₅₄₆²³ 0 $^{\circ}$ (c, 0.29 en cloroformo); λ _{Nujol}^{max.} 2.93 μ (OH), 5.96 μ (3-ceto), 5.92 μ (20-ceto); λ _{alc.}^{max.}. Ninguna absorción específica.

- 370.- Si 11 β ,12 β -epoxi-pregnano-21-ol-3,20-diona 21-acetato, 11 β ,12 β -epoxi- Δ^4 -pregnano-3,20-diona, ó 11 β ,12 β -epoxi- Δ^4 -pregneno-21-ol-3,20-diona 21-acetato es substituída por 9 β ,11 β -epoxi-pregnano-3,20-diona en el proceso del Ejemplo 3 ó del 4, se preparan los correspondientes 12a-cloro-11 β -hidroxi y 12a-fluor-11 β -hidroxi derivados de esteroide respectivamente.
- 375.-
- 380.-

Ejemplo 5

4 β -bromo-12a-cloropregnano-11 β -ol-3,20-diona (V)

- 385.- A una solución de 50 mg. de 12a-cloropregnano-11 β -ol-3,20-diona en 10 ml. de ácido acético glacial se agrega una gota de bromuro de hidrógeno al 10% en ácido acético, y luego, a gotas, una solución de 25 mg. de bromo en 1 ml. de ácido acético glacial. Después de agregar 30 mg. de acetato sódico sólido, el disolvente se separa in vacuo y se recoge el residuo en cloroformo. La solución de cloroformo resultante se lava con bicarbonato sódico diluído y agua, y después del secado sobre sulfato sódico es evaporado hasta quedar seco. El residuo cristalino (aproximadamente 75 mg.) consta de 12a-cloro-4 β -bromopregnano-11 β -ol-3,20-diona esencialmente pura; p.f. aprox. 184-186 $^{\circ}$ (dec.); (α)_D²³ + 100 $^{\circ}$ (c, 0.5 en cloroformo); λ _{Nujol}^{max.} 2.95 μ (OH), 5.78 μ (4-bromo-3-cetona), 5.92 μ (20-ceto).
- 390.-
- 395.-

Ejemplo 6

4 β -bromo-12a-fluoropregnano-11 β -ol-3,20-diona (VI)

Siguendo el proceso del Ejemplo 5, pero substituyendo



29396

400.-

50 mg. de 12a-fluoroprogesterona-11 β -ol-3,20-diona por 12a-cloroprogesterona-11 β -ol-3,20-diona, se obtienen aproximadamente 70 mg. de 4 β -bromo-12a-fluoroprogesterona-11 β -ol-3,20-diona.

405.-

Análogamente, 12a-cloroprogesterona-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato y 12a-fluoroprogesterona-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato pueden ser convertidos en 4 β -bromo-12a-cloroprogesterona-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato y 4 β -bromo-12a-fluoroprogesterona-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato, respectivamente.

Ejemplo 7

410.-

12a-cloro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona
(12a-cloro-11 β -hidroxiprogesterona)(VII)

415.-

Una solución de 73 mg. de 12a-cloro-4 β -bromoprogesterona-11 β -ol-3,20-diona y 135 mg. de cloruro de litio anhidrido en 5 ml. de dimetilformamida redestilada se calientan a 100 $^{\circ}$ bajo nitrógeno durante 2 $\frac{1}{2}$ horas. La solución se diluye luego con cloroformo y se extrae con agua, solución de bicarbonato sódico diluido y otra vez con agua. Después del secado sobre sulfato sódico, la disolución se evapora in vacuo dejando un residuo cristalino (aproximadamente 47 mg.)

420.-

de 12a-cloro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona esencialmente pura. Esta última se obtiene en forma pura después de la recristalización a partir de acetona-hexano, y tiene las siguientes propiedades: p.f. aprox. 218-220 $^{\circ}$, (a)_D²³ +146 $^{\circ}$ (c, 0.46 en cloroformo); λ _{alc.}^{alc.} 240 m μ (ϵ = 11,300); λ _{máx.}^{Nujol} 2.95 μ (OH), 5.95 μ (20-ceto), 6.16 μ (Δ^4 -3-cetona).

425.-

12a-cloro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona posee aproximadamente una mitad de actividad de acetato de cortisona en el ensayo de glucógeno hepático de ratas.

Ejemplo 8

430.-

12a-fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona
(12a-fluoro-11 β -hidroxiprogesterona)(VIII)

435.-

Siguiendo el proceso del Ejemplo 7, pero substituyendo 72 mg. de 12a-fluoro-4 β -bromoprogesterona-11 β -ol-3,20-diona por 12a-cloro-4 β -bromoprogesterona-11 β -ol-3,20-diona, se obtiene aproximadamente 45 mg. de 12a-fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona.

12a-fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona posee actividad igual a la hidrocortisona en el ensayo de glucógeno hepático.



440.- Anaógamente, 4 β -bromo-12a-cloropregnano-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato y 4 β -bromo-12a-fluoropregnano-11 β ,21-diol-3,20-diona 21-acetato pueden ser convertidos en 12a-clorocorticosterona 21-acetato y 12a-fluorocorticosterona 21-acetato, respectivamente.

445.- Ejemplo 9

12a-cloro- Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona
(12a-cloro-11-cetoprogesterona) (IX)

229396

450.- A una solución de 10 mg. de 12a-cloro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona en 1 ml. de ácido acético glacial se agrega una solución de 3,5 mg. de trióxido de cromo en 1 ml. de ácido acético glacial. Después de 10 minutos se destruye el trióxido de cromo por la adición de 1/4 de ml. de etanol, y la solución se concentra a un jarabe in vacuo. El residuo se recoge en cloroformo y se extrae con agua, bicarbonato sódico diluido y otra vez con agua. Después del secado sobre sulfato sódico, el cloroformo se evapora in vacuo, y el residuo semi-cristalino se cromatografía sobre 200 mg. de

455.- alúmina lavada con ácido sulfúrico. Elución de la columna con una mezcla que contiene el 25% de benceno y 75% de hexano proporciona materia cristalina que por recristalización a partir de etanol al 95% funde en aproximadamente 170-175°; $\lambda_{alc.}^{máx.}$ 236 m μ ($\epsilon = 9,000$).

460.- 12a-cloro- Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona posee aproximadamente una mitad de actividad que el acetato de cortisona en el ensayo de glucógeno hepático de rata.

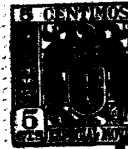
465.- Ejemplo 10

12a-fluoro- Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona
(12a-fluoro-11-cetoprogesterona) (X)

470.- Siguiendo el proceso del Ejemplo IX, pero substituyendo 10 mg. de 12a-fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona por 12a-cloro- Δ^4 -pregneno-11 β -ol-3,20-diona, se obtiene 12a-fluoro- Δ^4 -pregneno-3,11,20-triona.

475.- De manera similar, 12a-clorocorticosterona 21-acetato y 12a-fluorocorticosterona 21-acetato pueden ser oxidados a 12a-cloro-11-dehidrocorticosterona acetato y 12a-fluoro-11-dehidrocorticosterona acetato, respectivamente.

La invención puede realizarse de otra manera dentro del alcance de las reivindicaciones que se acompañan.



REIVINDICACIONES

229396

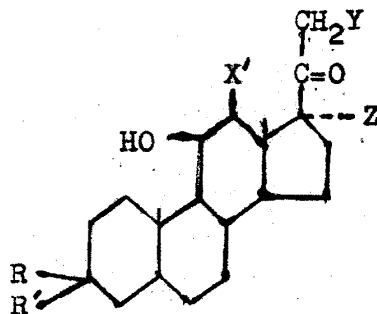
En resumen: La Patente de Invención que se solicita, re
caerá sobre las reivindicaciones siguientes:

485 1. Un procedimiento para preparar un esteroide 12 α -halo-
11 β -hidroxi u 11-ceto de la serie Δ^4 -pregnene, que compren-
de reaccionar el esteroide 12 α -halo-11 β -hidroxi correspondien
te de la serie pregnene, saturado en las posiciones 1,2; 4,5;
y 6,7, con bromo, dehidrobromurarizando el bromurado interme
diario así formado, y, si se desea, oxidizando el esteroide
490 11 β -hidroxi resultante a su derivado 11-ceto.

2. Un procedimiento para preparar un esteroide 12 α -halo-
11 β -hidroxi u 11-ceto de la serie Δ^4 -pregnene, de acuerdo
con la reivindicación primera, en el que se emplea aproxima-
damente un gramo-molécula de bromo por gramo-molécula de es-
teroi de reactante, y se obtiene un Δ^4 -pregnane.

3. Un procedimiento para preparar un esteroide 12 α -halo-
11 β -hidroxi u 11-ceto de la serie Δ^4 -pregnene, de acuerdo
con la reivindicación primera, en el que se emplean aproxima-
damente dos gramo-moléculas de bromo por gramo-molécula de es
teroi de reactante, y se obtiene una mezcla de un $\Delta^{1,4}$ -pregna
500 dieno y $\Delta^{4,6}$ -pregnadieno.

4. Un procedimiento para preparar un esteroide 12 α -halo-
11 β -hidroxi u 11-ceto de la serie Δ^4 -pregnene, de acuerdo
con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que
505 el esteroide reactante es de la fórmula general





229396

en la que R es hidrógeno, R' es hidroxilo, y R y R' juntos es ceto o un grupo convertible en ello por hidrólisis; X es halógeno; Y es hidrógeno, hidroxilo o aciloxilo; y Z es hidrógeno o α -hidroxilo.

510

5. Un procedimiento para preparar un esteroide 12α -halo- 11β -hidroxilo u 11 -ceto de la serie Δ^4 -pregneno, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el esteroide reactante es 12α -halopregneno- 11β -ol-3,20-dione.

015

6. Se reivindica, por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTEROIDES 12α - 11β -HIDROXIL O 11 -CETO DE LA SERIE Δ^4 -PREGNENO".

Todo conforme se describe en la presente memoria, que consta de quince páginas escritas a máquina.

520

Madrid, a 21 de junio de 1956

ALFONSO UNGRIA