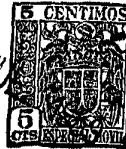


np/

Caso 6711

251019



P A T E N T E   D E   I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domici-  
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

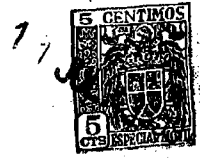
por:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos  
esteroides".

-----:oOo:-----

M e m o r i a   d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un procedimiento para la



251019

preparación de nuevos compuestos esteroides, y de los productos intermedios correspondientes. Más concretamente atañe a la preparación de 3-hidroxi-9(11),16-pregnadien-20-ona; de 3,11 $\beta$ -dihidroxi-16-pregnen-20-ona, y de sus 3-ésteres, así como de los nuevos productos intermedios que se obtienen en este procedimiento.

Los nuevos compuestos y el procedimiento del presente invento se representan en concepto ilustrativo por el esquema de reacciones designado como Formula 1 en las hojas de fórmulas anexas a la presente memoria, donde R es hidrógeno o el radical alquilo de un ácido carboxílico alifático, con preferencia de uno a ocho átomos de carbono.

Un objeto del invento es proporcionar 3-hidroxi-9(11), 16-pregnadien-20-ona, y 3,11 $\beta$ -dihidroxi-16-pregnen-20-ona, y sus ésteres. Otro objeto del invento es proveer métodos para la producción de los nuevos compuestos y productos intermedios. Y otros objetos del mismo son obvios para los entendidos en el ramo propio del invento.

Los nuevos productos, 3-hidroxi-9(11),16-pregnadien-20-ona, o 3,11 $\beta$ -dihidroxi-16-pregnen-20-ona y sus 3-ésteres son útiles como elementos intermedios en la preparación de 16 $\alpha$ -metilesteroides biológicamente activos. Más concretamente, estos nuevos productos pueden emplearse en la preparación de 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona y 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Estos compuestos poseen una extraordinaria actividad antiflogística, y también actividad glucocorticoide, y son provechosos en el tratamiento de la artritis reumatoidea o crónica.

Los compuestos del presente invento se pueden convertir



en otros antiartríticos activos mediante aplicación del siguiente procedimiento: por ejemplo, se hace reaccionar 3-acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona o 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona con yoduro de metilmagnesio, en presencia de cloruro cuproso, para formar 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona o 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnen-20-ona, respectivamente. La 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona se trata luego con ácido hipobromoso, para producir 9 $\alpha$ -bromo-16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, que se somete a reacción con acetato potásico en etanol para producir 16 $\alpha$ -metil-9,11-óxido-3-acetoxi-pregnan-20-ona. Este 9,11-óxido se trata con fluoruro de hidrógeno en tetrahidrofurano, para obtener 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-3-acetoxi-pregnan-20-ona.

Los compuestos 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-3-acetoxi-pregnan-20-ona o 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona se tratan después microbiológicamente para introducir hidroxisustitutos en las posiciones 17 y 21 de la molécula, a fin de obtener 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-3,11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnan-20-ona o 3,11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnan-20-ona respectivamente. Estos compuestos se someten a un nuevo tratamiento microbiológico, por contacto con un cultivo vegetante de Nocardia blackwellii, a fin de oxidar el grupo 3-hidroxilo a 3-cetónico, y de introducir dobles enlaces en el anillo A de la molécula, en posiciones 1,2 y 4,5, con lo que se produce 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona y 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, respectivamente.

Así, por ejemplo, se trata de 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-3-acetoxi-pregnan-20-ona o 16 $\alpha$ -metil-3-acetoxi-11 $\beta$ -



hidroxi-pregnan-20-ona según los procedimientos descritos en la bibliografía. Cada uno de los precitados compuestos se pone sucesivamente en contacto con un cultivo vegetante de Wojnowicia graminis NRRL 2472 y Trichoderma viride NRRL 2473, para producir  $16\alpha$ -metil- $9\alpha$ -fluoro- $3,11\beta$ ,  $17\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnan-20-ona o  $3,11\beta$ ,  $17\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnan-20-ona, respectivamente. Estos compuestos se recuperan de los cultivos de los microorganismos, después de esterilizar, mediante extracción y cristalización.

Los nuevos compuestos del presente invento son asimismo útiles como intermediarios en la preparación de  $16\alpha$ -metil- $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ -hidroxi-progesterona y  $16\alpha$ -metil- $11\beta$ -hidroxi-progesterona, compuestos progestacionales muy activos. Por ejemplo, se hacen reaccionar 3-acetoxi-9(11)-pregnadien-20-ona y 3-acetoxi- $11\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona con yoduro de metilmagnesio, en presencia de cloruro cuproso, a fin de obtener  $16\alpha$ -metil-3-acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona y  $16\alpha$ -metil-3-acetoxi- $11\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, respectivamente, las cuales se tratan luego con una solución etanólica de hidróxido sódico para formar  $16\alpha$ -metil-3-hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona y  $16\alpha$ -metil-3,  $11\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona. Estos dos últimos compuestos se tratan con trióxido de cromo en piridina, para formar los compuestos 3-cetónicos correspondientes. Los compuestos 3-cetónicos se ponen en contacto con porciones equimolares de bromo en ácido acético, para producir los correspondientes 3-ceto-4-bromoderivados, que, calentando en presencia de colidina, dan  $16\alpha$ -metil-4,9(11)-pregnadien-3,20-diona y  $16\alpha$ -metil- $11\beta$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona, respectivamente.

La  $16\alpha$ -metil-4,9(11)-pregnadien-3,20-diona se trata luego con ácido hipobromoso para producir  $9\alpha$ -bromo- $16\alpha$ -metil-

251019



11 $\beta$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona, que se hace reaccionar con acetato potásico anhidro en etanol para obtener 16 $\alpha$ -metil-9, 11-epoxi-4-pregnen-3,20-diona. Este 9,11-epóxido se trata seguidamente con fluoruro de hidrógeno en tetrahidrofurano, para producir la 16 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona biológicamente activa.

El procedimiento del presente invento se propone convertir la conocida 3,11 $\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona o su 3-acilato en los nuevos productos intermedios 3-hidroxi-9(11),16-pregnadien-20-ona y 3,11 $\beta$ -dihidroxi-16-pregnen-20-ona y sus 3-acilatos.

Considerado en algunos de sus aspectos más amplios, el procedimiento comprende bromar una 3,11 $\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona a su 3-éster (I) en presencia de un catalizador ácido enérgico, para obtener una 3-hidroxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona o un 3-éster de la misma (II); poner la 3-hidroxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona o su 3-éster (II) en contacto con un yoduro de metal alcalino, para reemplazar el 21-bromosustituto por yodo, formando así la 3-hidroxi-17-bromo-21-yodo-9(11)-pregnen-20-ona o su 3-éster (III); someter esta 3-hidroxi-17-bromo-21-yodo-9(11)-pregnen-20-ona o su éster (III) a condiciones de reacción adecuadas para reemplazar yodo por hidrógeno y formar una 3-hidroxi-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona o su 3-éster (IV), y poner dicha 3-hidroxi-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona o su 3-éster (IV) en contacto con un deshidrohalogenante, para obtener la 3-hidroxi-9(11),16-pregnadien-20-ona o un 3-éster de la misma (V).

Alternativamente, el procedimiento comprende bromar la conocida 3,11 $\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona o su 3-éster (I), a bajas temperaturas, para obtener 3,11 $\beta$ -dihidroxi-17,21-dibromo-



251019

pregnan-20-ona o su 3-éster (IIA); poner la 3,11 $\beta$ -dihidroxi-17,21-dibromo-pregnan-20-ona o su 3-éster (IIA) así obtenidos en contacto con un yoduro de metal alcalino, para reemplazar el 21-bromosustituto por yodo y formar 3,11 $\beta$ -dihidroxi-17-bromo-21-yodo-pregnan-20-ona y su 3-éster (IIIA); someter la 3,11 $\beta$ -dihidroxi-17-bromo-21-yodo-pregnan-20-ona o su 3-éster (IIIA) a condiciones de reacción adecuadas para reemplazar el yodo por hidrógeno y formar una 3,11 $\beta$ -dihidroxi-17-bromo-pregnan-20-ona o su 3-éster (IVA), y poner esta 3,11 $\beta$ -dihidroxi-17-bromo-pregnen-20-ona o su 3-éster (IVA) en contacto con un deshidrohalogenante, para obtener 3,11 $\beta$ -dihidroxi-16-pregnen-20-ona o un 3-éster de la misma (VA).

Para bromar la 3-oxido-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, a fin de producir 3-oxido-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona; 3-oxido-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona; 3-oxido-17-bromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona; o 3-oxido-17,21-dibromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona; que en el anillo D presentan la fórmula parcial designada como Fórmula 2 en las hojas de fórmulas, y donde Y es un sustituto elegido del grupo constituido por hidrógeno y bromo, se pone ordinariamente en contacto una solución del esteroide con solución de bromo, en presencia de un catalizador ácido enérgico. Sirven como disolventes para la reacción hidrocarburos clorados tales como cloroformo, ácido acético, o mezclas de éstos con un alcohol ligero, como metanol. El catalizador ácido puede ser cualquier ácido no oxidante, que no degrade la molécula de esteroide. Dan resultado satisfactorio con este fin ácidos como el bromhídrico, el p-toluen-sulfónico y el 3,5-dinitrobencensulfónico.

Cuando la bromación se lleva a cabo a temperaturas elevadas, de 30 a 100°C inclusive, y mejor a unos 40-45°C, se

251019



elimina el grupo 11-hidroxilo, y se forma un doble enlace en 9(11). En estas condiciones de temperatura elevada, y empleando 3-oxido-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, por ejemplo 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, en relación equimolar con bromo, el producto bromado resultante es en gran parte la 3-oxido-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona, por ejemplo, 3-acetoxi-17-bromo-9(11)pregnen-20-ona. Si se emplea una relación molar 2:1 de bromo/esteroide en iguales condiciones, se obtiene la correspondiente 3-oxido-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona, por ejemplo, 3-acetoxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona.

Cuando la reacción de bromación se efectúa en condiciones adecuadas para evitar la deshidratación en la posición 11, se obtiene el 11 $\beta$ -hidroxi-pregnano bromado. Las condiciones empleadas para realizar esta conversión consisten en bromar a temperatura inferior, entre unos -30 a +10°C, o en presencia de una base de Lewis, como metanol. Así, poniendo una solución de 3-oxido-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en contacto con una solución de bromo de unos -30 a +10°C, con preferencia alrededor de 0°C, se forma la 3-oxido-17,21-dibromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona o la 3-oxido-17-bromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona correspondiente.

La 3-oxido-17,21-dibromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona puede convertirse luego en la correspondiente 3-oxido-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona calentando en presencia de un ácido fuerte, durante cinco minutos a una hora. El ácido energético empleado puede ser cualquiera de los catalizadores fuertes antes mencionados, capaz de catalizar la bromación. Es posible, aunque no necesario, aislar y cristalizar la 3-oxido-11 $\beta$ -hidroxi-17,21-dibromo-pregnan-20-ona antes de efectuar



251019

la deshidratación.

Los 3-oxido-17,21-bromocompuestos, por ejemplo, 3-oxido-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona y 3-oxido-17,21-dibromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, deben recuperarse antes del tratamiento con un yoduro de metal alcalino para reemplazar el 21-bromosustituto por un 21-yodosustituto. A tal fin, se puede diluir la mezcla de reacción con un volumen igual de cloroformo, lavarla luego con porciones sucesivas de agua, solución acuosa de bicarbonato sódico, y agua, a fin de eliminar indicios de ácido, y separar el disolvente del producto esteroide por evaporación en vacío. El residuo, después de eliminar el disolvente, se puede cristalizar por trituración con éter, y recristalizar en varios disolventes orgánicos, que comprenden metanol, acetato de etilo, isopropanol y sus mezclas, para obtener 3-oxido-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona o 3-oxido-17,21-dibromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona cristalinas. Los 3-oxido-17,21-dibromocompuestos se convierten en los productos finales, o sea en los compuestos de 3-oxido-9(11),16-pregnadien-20-ona o 3-oxido-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona, por cualquiera de dos métodos, los cuales comprenden la substitución del 21-bromo por 21-yodo, la conversión de este 21-yododerivado en el correspondiente compuesto en que el yodo se ha reemplazado por hidrógeno, y la deshidrohalogenación del producto resultante para obtener los compuestos de 3-oxido-9(11),16-pregnadien-20-ona o de 3-oxido-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona.

Uno de los citados métodos realiza la conversión en una sola fase, en el que se cree que las distintas operaciones se suceden. Aunque se supone que esta es la explicación teórica probable de la secuencia de reacción, no es nuestro deseo



1 JUL. 1959

251019

ligarnos a tal explicación, pues en la práctica real pueden desarrollarse ciertas reacciones simultáneamente. Al efectuar esta conversión, una solución del 3-oxido-17,21-dibromocompuesto, por ejemplo, la 3-oxido-9(11)-pregnen-20-ona o la 3-oxido-17,21-dibromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, se pone en contacto con un yoduro de metal alcalino, en cantidad equimolar, por lo menos, a una temperatura aproximada de 40 a 100°C, para formar el compuesto correspondiente de 3-oxido 9(11),16-pregnadien-20-ona o de 3-oxido-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona. La reacción se practica con preferencia en una solución en disolvente orgánico, que puede ser una cetona alifática ligera o un alcohol ligero, o mezclas de estas sustancias con un hidrocarburo aromático, como acetona, metanol o benceno. Es esencial que la temperatura empleada rebase unos 40°C, y se prefiere la de 45 a 80°C.

En un método alternativo, los 3-oxido-17,21-dibromocompuestos, por ejemplo, la 3-oxido-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona o la 3-oxido-17,21-dibromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, disuelta en un disolvente orgánico, se pone en contacto con un yoduro de metal alcalino en cantidad equimolar al menos, a temperatura menor de unos 35°C, y mejor de unos 25°C, para formar la correspondiente 3-oxido-17-bromo-21-yodo-9(11)-pregnen-20-ona o 3-oxido-17-bromo-21-yodo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona; se tratan estos 21-yododerivados, sin aislamiento, con una solución acuosa de bisulfito de metal alcalino, para formar la correspondiente 3-oxido-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona o 3-oxido-17-bromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona. Estos últimos compuestos se ponen luego en contacto con un deshidrohalogenante, por ejemplo, una amina terciaria, como piridina, cloruro de litio en una N,N-dilevialquilamida, como dimetilfor-

251019



mamida sola, para formar los productos correspondientes, 3-oxido-9(11),16-pregnadien-20-ona o 3-oxido-11 $\Delta$ -hidroxi-pregnan-20-ona.

5 Esta primera fase del procedimiento alternativo se efectúa poniendo en contacto una solución en disolvente orgánico del esteroide, durante un breve lapso, con una cantidad equimolar al menos de un yoduro de metal alcalino. El disolvente orgánico no es riguroso, y puede ser una cetona alifática ligera, un alcohol ligero o mezclas de los mismos con  
10 un hidrocarburo aromático, como acetona, metanol o benceno. Terminada la reacción, el bromuro sódico formado, que constituye un subproducto, puede separarse por filtración, aunque no es indispensable hacerlo, y el disolvente orgánico se elimina por evaporación en vacío, y deja un residuo que comprende  
15 de los 3-oxido-17-bromo-21-yodocompuestos antes mencionados.

En la segunda fase, este último residuo se disuelve en un disolvente orgánico no miscible con agua, por ejemplo, un éter alifático ligero o un hidrocarburo aromático, y se pone en contacto con una solución acuosa de bisulfito de metal alcalino, agitando vigorosamente, para formar un 3-oxido-  
20 17-bromocompuesto, por ejemplo 3-oxido-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona o 3-oxido-17-bromo-11 $\Delta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, disuelto en la capa de disolvente orgánico del sistema difásico. Estos últimos compuestos se recuperan convenientemente separando la  
25 capa orgánica que contiene el producto esteroide, eliminando el disolvente por evaporación en vacío, y cristalizando en un alcohol alifático ligero, como metanol o isopropanol.

En la tercera fase del mencionado método alternativo, el último 3-oxido-17-bromocompuesto se calienta en presencia  
30 de un deshidrohalogenante para formar los 3-oxidocompuestos

251019



no saturados en 16,17, tales como 3-oxido-9(11),16-pregnadien-20-ona y 3-oxido-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona.

5 En una forma preferida de realización del invento, se disuelve 3 $\alpha$ -acetoxi-pregnan-20-ona en cloroformo, y se pone en contacto con una solución clorofórmica de bromo y un indicio de bromuro de hidrógeno, a razón de unos 2 moles de bromo por mol de esteroide, a la temperatura aproximada de 10 a 0°C, para formar 3 $\alpha$ -acetoxi-17,21-dibromo-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona. Terminada la adición de la solución de bromo, se eleva 10 la temperatura de la mezcla de reacción a unos 40-45°C, y se hacen pasar despacio burbujas de bromuro de hidrógeno gaseoso a través de la solución de esteroide bromado, por espacio de media a una hora, aproximadamente, para formar 3 $\alpha$ -acetoxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona.

15 La mezcla de reacción que contiene este último compuesto se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, para eliminar el bromuro de hidrógeno presente. La mezcla de reacción en cloroformo que contiene el compuesto buscado se deseca luego, y se separa el cloroformo en vacío; 20 el residuo comprende 3 $\alpha$ -acetoxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona, que se puede cristalizar por trituración con éter, y purificar más, si se quiere, cristalizando en el alcohol isopropílico. El último compuesto se disuelve en acetona, y a la 25 solución acetónica se añade, manteniendo la temperatura a 25°C, un peso de yoduro sódico aproximadamente igual al de esteroide presente, con lo que se forma 3-acetoxi-17-bromo-21-yodo-9(11)-pregnen-20-ona, la cual queda en solución, y bromuro sódico, que precipita y se separa por filtración. El filtrado acetónico que contiene el esteroide se evapora a presión reducida, y deja el producto buscado, en forma de residuo 30

11 JUL. 5 CENTIMOS  
5 CTS ESPECIAL MOVIL

251019

sólido.

El residuo se disuelve en éter y se agita con una solución acuosa de bisulfito sódico al 10%, para obtener 3 $\alpha$ -acetoxi-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona disuelta en la capa etérea; esta capa se lava sucesivamente con solución acuosa de carbonato sódico y agua, y el éter se elimina por evaporación a presión reducida. El producto deseado queda como residuo sólido, que cristaliza en alcohol isopropílico.

El último producto, 3 $\alpha$ -acetoxi-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona, se disuelve en piridina, y la solución piridínica se mantiene a temperatura de reflujo durante unas seis horas, a fin de obtener una solución piridínica de 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11), 16-pregnadien-20-ona y un precipitado de bromhidrato de piridina, que constituye un subproducto de la reacción. El producto principal se recupera convenientemente diluyendo la mezcla de reacción con varios volúmenes de agua; así se disuelve el bromhidrato de piridina, y el producto buscado, 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11), 16-pregnadien-20-ona, se separa en forma de cristales, que se recuperan por filtración.

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración del invento, que, por tanto, no se limita necesariamente a los mismos.

EJEMPLO I. 17,21-Dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona.

A una solución de 3,76 g. (0,01 mol) de 3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en 50 ml. de ácido acético glacial, se añadieron 34,5 ml. de bromo 0,578m en ácido acético (0,02 mol), durante una hora a 25°. La solución resultante se agitó otra hora más, y se le añadieron 280 ml. de agua. La mezcla se extractó con dos porciones de 100 ml. de cloroformo. Se reunieron los extractos clorofórmicos, se lavaron con 100

251019

11 JUL 1956



ml. de agua, con 100 ml. de bicarbonato sódico acuoso al 10%, y de nuevo con 100 ml. de agua. El extracto clorofórmico se desecó luego sobre sulfato magnésico, y se concentró hasta sequedad en vacío. El residuo que contenía el producto se trituró con 10 ml. de acetonitrilo, para obtener un producto cristalino. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetonitrilo frío, y se secaron.

EJEMPLO II. 3 $\alpha$ -Acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona.

Se disolvieron en 25 ml. de acetona 1 g. de la bromo-cetona precedente y 1 g. de yoduro sódico, la solución se calentó a reflujo durante treinta minutos, y dió un precipitado de bromuro sódico, y una fuerte coloración de yodo. La mezcla se enfrió y se filtró. El bromuro sódico se lavó con acetona y se secó, dando un peso de 0,34 gramo. El filtrado acetónico que contenía la 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona se secó, y el residuo se recogió en 50 ml. de éter y 25 ml. de solución acuosa de bisulfito sódico al 10%. Al agitar, se extinguió definitivamente el olor de yodo. La capa etérea se lavó sucesivamente con 25 ml. de bisulfito sódico al 10%, 2 x 25 ml. de solución de carbonato sódico al 1%, y 25 ml. de agua. Luego se desecó sobre sulfato magnésico, y se concentró hasta sequedad en vacío. El producto cristalino se lavó con unas gotas de éter y se secó; punto de fusión, 142,5-147,5 $^{\circ}$ . La recristalización en metanol dio un punto de fusión de 145,5-149,5 $^{\circ}$ C, solo o mezclado con el producto del ejemplo XIB.

EJEMPLO III. 17,21-Dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona.

A una solución de 3,76 g. (0,01 mol) de 3-acetato de 3 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona en 50 ml. de cloroformo, a 40-45 $^{\circ}$ C, se añadieron 34,5 ml. de bromo 0,58m en cloroformo (0,02 mol), durante una hora, dejando una pausa después de introducir las



251019

5 primeras gotas, hasta iniciarse la absorción de bromo. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó sucesivamente con 100 ml. de bicarbonato sódico acuoso al 10% y dos porciones de 100 ml. de agua. La fase clorofórmica se desecó luego sobre sulfato magnésico, y se concentró a presión reducida hasta consistencia siruposa. Triturando con 10 ml. de acetoni-  
10 trilo, el jarabe cristalizó. Después de enfriar, se recogieron los cristales de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)pregnen-20-ona, se lavaron con una cantidad mínima de acetoni-  
frío, y se secaron; peso, 3,15 g.; punto de fusión, 143-147°C. Una muestra recristalizada dos veces más en metanol, fundió a 145-147°C.

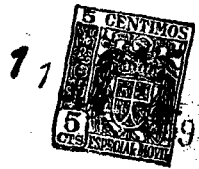
Análisis:

Calculado para  $C_{23}H_{32}O_3Br_2$ : C, 53,50; H, 6,25; Br, 30,96

15 Hallado: C, 54,19; H, 6,60; Br, 30,72

EJEMPLO IV. 17-Bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona.

El acetoni-  
20 trilo líquido inicial y las lavaduras que contenían 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, según se expone en el ejemplo III, se reunieron y evaporaron, para obtener un residuo que comprendía el dibromopregnen-20-ona. Este se disolvió en 42,4 ml. de acetona, y se añadieron 1,695 g. de yoduro sódico. La solución se calentó a reflujo durante dos horas, para obtener 17-bromo-21-yodo-3 $\alpha$ -acetoxi-  
25 pregnen-20-ona, con un precipitado de bromuro sódico y coloración de yodo. La suspensión se separó del bromuro sódico por filtración; el filtrado y las lavaduras se evaporaron, y el residuo se recogió en 50 ml. de éter y 25 ml. de solución acuosa de bisulfito sódico al 10%. Las dos fases se agitaron juntas hasta que el color de yodo no volvió más a la fase  
30 etérea. Ésta se lavó luego sucesivamente con 25 ml. más de



solución de bisulfito al 10%, dos porciones de 25 ml. de solución acuosa de carbonato sódico al 1%, y dos porciones de 25 ml. de agua. La solución etérea se evaporó después hasta sequedad, y dejó un residuo sólido que contenía 17-bromo-3-acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, con punto de fusión a 147-160°C. Después de tres cristalizaciones en metanol, el producto fundió a 182-184,3°C.

Análisis:

Calculado para  $C_{23}H_{33}O_3Br$ : C, 63,15; H, 7,60; Br, 18,27.

Hallado: C, 63,16; H, 7,81; Br, 17,80.

EJEMPLO V. 17,21-Dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona.

A una solución de 7,52 g. (0.02 mol) de 3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en 100 ml. de cloroformo, entre -10 y 0°C, se añadieron 63,5 ml. de bromo 0,576m en cloroformo (0,0366 mol), durante una hora (después de haber iniciado la absorción de bromo burbujeando un indicio de bromuro de hidrógeno gaseoso en la solución), para formar 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona. Al final de la adición, la temperatura de la carga se elevó a 40-45°C y se mantuvo así una hora, mientras se pasaba una corriente lenta de burbujas de bromuro de hidrógeno gaseoso. Durante este tratamiento, la solución se enturbió, por formarse agua. La carga se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó con 100 ml. de solución de bicarbonato sódico al 10%. Se lavó la fase clorofórmica con dos porciones de 100 ml. de agua, se desecó sobre sulfato magnésico, y se redujo hasta consistencia de jarabe a presión reducida. Triturando con éter, el jarabe dio cristales de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, que se lavaron con cuatro porciones de 10 ml. de éter y se secaron; punto de fusión, 143,5-146°C. Los líquidos etéreos dieron un residuo que,



251019

después de dos cristalizaciones sucesivas en porciones de 10 ml. de alcohol isopropílico, proporcionaron más 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, que fundió a 141-144,5 $^{\circ}$ C.

5 EJEMPLO V-A. 17,21-Dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, y 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona.

10 La bromación se efectuó en lo esencial como queda descrito en el ejemplo III, pero a doble escala. El producto crudo de lavar con acetonitrilo fundió a 137-145 $^{\circ}$ C, con burbujeo; era en gran parte el 9(11)-derivado, pero las burbujas indicaban la presencia de ligeras impurezas. Se cristalizaron 3 g. del material sucesivamente en 75, 100 y 50 ml. de metanol, para obtener una pequeña cantidad de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona (como solvato en metanol); punto de fusión, 160-161,5 $^{\circ}$ C (con burbujeo). Se preparó una muestra analítica, que fundió a 161,5-164,5 $^{\circ}$ C, recristalizando una vez más en metanol.

15 Análisis:

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>.CH<sub>4</sub>O: C, 50,89; H, 6,76; Br, 28,22.

20 Hallado: C, 50,61; H, 6,41; Br, 28,33.

EJEMPLO VI. 17,21-Dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona.

25 A través de una solución de 0,5 g. de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en 75 ml. de cloroformo, 40-45 $^{\circ}$ C, se hicieron pasar despacio burbujas de bromuro de hidrógeno gaseoso, para formar el producto antes identificado. La carga se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con 150 ml. de solución de bicarbonato sódico al 10%. La fase cloroformica se lavó con dos porciones de 100 ml. de agua, se desecó sobre sulfato magnésico, y se concentró a presión redu-

30

251019



cida hasta consistencia siruposa. Triturando con metanol, se obtuvieron cristales de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona. Después de lavar con metanol frío y de recrystallizar en metanol, el material fundió a 142,5-145 $^{\circ}$ C, y no descendió el punto de fusión de una mezcla con el material preparado en el ejemplo III.

EJEMPLO VII. 17,21-Dibromo-3 $\alpha$ -hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona.

A una solución de 3,34 g. (0,01 mol) de 3 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dihidroxi-pregnan-20-ona en 100 ml. de cloroformo, a 40-45 $^{\circ}$ C, se añadieron 34,5 ml. de bromo 0,58m en cloroformo (0,02 mol) durante una hora, con una pausa después de introducir las primeras gotas, hasta iniciarse la absorción de bromo. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó sucesivamente con 100 ml. de bicarbonato sódico acuoso al 10% y dos porciones de 50 ml de agua. Luego se desecó la fase cloroformica sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida hasta consistencia de jarabe. Después de disolver en 10 ml. de acetonitrilo, y de varias horas de reposo a temperatura ambiente, el jarabe dio cristales de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona. Se enfrió en hielo, se filtró la suspensión de cristales, y éstos se lavaron con una cantidad mínima de acetonitrilo frío. El material seco fundió a 143,8-148 $^{\circ}$ C (con descomposición).

EJEMPLO VIII. 3 $\alpha$ -Hidroxi-9(11),16-pregnadien-20-ona.

A una solución de 1 g. de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona en 25 ml. de acetona se añadió 1 g. de yoduro sódico. La solución se calentó a la temperatura de reflujo durante dos horas, y entretanto precipitó bromuro sódico y se produjo una coloración de yodo. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el bromuro sódico se



lavó con acetona y se secó. El bromuro sódico pesó 0,30 g., lo que corresponde a la eliminación de 69% del bromo presente al principio. El filtrado acetónico y las lavaduras se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se recogió en 50 ml. de éter y 25 ml. de solución acuosa de bisulfito sódico al 10%. La mezcla se agitó, y desapareció inmediatamente el color de yodo, que no se reprodujo, lo cual indica que había terminado la eliminación reductiva del halógeno de la posición 21 antes del tratamiento con bisulfito. La fase etérea se lavó de nuevo con 25 ml. de bisulfito al 10%, dos porciones de 25 ml. de solución de carbonato sódico al 1%, y dos porciones de 25 ml. de agua. La solución etérea se desecó sobre sulfato magnésico, se evaporó hasta sequedad, y dejó un residuo sólido. Su espectro de absorción ultravioleta ( $\lambda$  <sup>metanol</sup> máx. = 238 m $\mu$ , A% 119) indica que aproximadamente la mitad era 3 $\alpha$ -hidroxi-9(11),16-pregnadien-20-ona, y el resto, 17-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-9(11)-pregnen-20-ona. Sin separación, la mezcla se disolvió en 10 ml. de piridina y se calentó a temperatura de reflujo durante seis horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó despacio con 50 ml. de agua, para obtener una suspensión de cristales. Después de templar, se filtró la suspensión, y los cristales se lavaron con agua y se secaron. La 3 $\alpha$ -hidroxi-9(11),16-pregnadien-20-ona cruda fundió a 177-183 $^{\circ}$ C. Después de recrystalizar en 4 ml. de acetato de etilo, el material fundió a 180-185 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO IX. 3 $\alpha$ -Acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona.

Se calentó en baño de vapor durante una hora una solución de 100 mg. de 3 $\alpha$ -hidroxi-9(11),16-pregnadien-20-ona en una mezcla de 0,5 ml. de piridina y 0,5 ml. de anhídrido acético. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó

.17



251019

con 5 ml. de agua, para dar una suspensión de cristales de 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona. Los cristales se recogieron, se lavaron con agua y se secaron; punto de fusión, 146-149°C. Este no descendió mezclando con una muestra analíticamente pura de 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona.

EJEMPLO X. 17-Bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona.

A una solución de 30,1 g. (0,08 mol) de 3-acetato de pregnan-3 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diol-20-ona en 400 ml. de cloroformo, a 0-5°C, se añadieron 78 ml. de bromo 1,88m en cloroformo (0,147 mol), durante una hora, con una pausa después de introducir las primeras gotas, hasta iniciarse la absorción de bromo. La solución se calentó a 40-45°C, y se hizo burbujear despacio bromuro de hidrógeno gaseoso a través de ella por espacio de media hora. La solución turbia resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó sucesivamente con 300 ml. de solución de bicarbonato sódico al 10% con dos porciones de 200 ml. de agua. La fase clorofórmica se concentró hasta sequedad a presión reducida, para obtener un residuo que cristalizó triturando con éter. Toda esta 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona se disolvió en 400 ml. de acetona, y volvió a disolverse al añadir 40 g. de yoduro sódico.

La solución así obtenida se conservó a temperatura ambiente diez minutos, durante los cuales se depositó un precipitado pesado de bromuro sódico. Luego se sometió la mezcla a presión reducida, para eliminar la acetona, manteniendo las temperaturas internas por debajo de 30°C. El residuo, cuyo componente orgánico era ahora en gran parte 21-yodo-17-bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, se recogió en 500 ml. de solución acuosa de bisulfito sódico al 10% y 500 ml. de éter. Las fases se agitaron intermitentemente, hasta que no reapare-

251019



reció el color de yodo. La fase etérea se lavó con dos porciones de 400 ml. de solución de carbonato sódico al 2% y dos porciones de 400 ml. de agua, se desecó sobre sulfato de magnesio, y se concentró hasta sequedad a presión reducida.

5 El residuo se suspendió en 66 ml. de alcohol isopropílico hirviendo, y la suspensión se enfrió a 0°C y se filtró. Los cristales se lavaron con 50 ml. de alcohol isopropílico frío y se secaron; el producto dio 28,465 g. de 17-bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, y fundió a 178-184,5°C.

10 EJEMPLO X-B. 3 $\alpha$ -Acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona.

Una solución de 28,45 g. de 17-bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona en 85 ml. de piridina se calentó a temperatura de reflujo, agitando, durante seis horas, y entretanto precipitó piridina. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó despacio con 424 ml. de agua. Durante la adición de agua, el bromhidrato de piridina se disolvió rápidamente, y no tardó en cristalizar la 3 $\alpha$ -acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona. La suspensión resultante se enfrió en hielo y se filtró. Los cristales se lavaron con agua y se secaron; punto de fusión, 143,5-148°C;  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{metanol}}$  = 238 m $\mu$ ;  $\lambda_{\text{A}}$ , 218.

15  
20 EJEMPLO XI-A. 17-Bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona.

A una solución de 3,76 g. (10 mM) de 3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en 50 ml. de ácido acético glacial, se añadieron 18,6 ml. de bromo 0,578m. en ácido acético (10,8 mM) durante una hora, a 26°C. La solución resultante se agitó una hora más, y se le añadieron 2 g. de acetato sódico, seguidos de 280 ml. de agua. La mezcla se extractó con dos porciones de 100 ml. de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se reunieron, se lavaron con 100 ml. de agua, con 100 ml. de bicarbonato sódico acuoso al 10%, y con 100 ml. de agua.

30

251019



La solución clorofórmica se desecó sobre sulfato magnésico y se concentró hasta sequedad en vacío. Triturando el residuo con 20 ml. de metanol, se obtuvieron cristales de 17-bromo-3-acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona, que se recogieron, se lavaron con metanol frío y se secaron. El producto cristalino seco se recrystalizó en 13 ml. de acetonitrilo, y dio 17-bromo-3-acetoxi-9(11)-pregnen-20-ona.

EJEMPLO XI-B. 3 $\alpha$ -Acetoxi-9(11),16-pregnadien-20-ona.

Se disolvieron en 5 ml. de dimetilformamida 1 g. de la bromocetona recrystalizada precedente y 0,25 g. de cloruro de litio, y la solución se calentó 16 horas a 95°C; luego se enfrió y se diluyó con 10 ml. de agua. El precipitado resultante se extractó en éter, y la solución etérea se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se redujo a un volumen muy pequeño, que dio una suspensión del producto. Los cristales de éste se recogieron, se lavaron con unas gotas de éter, y se secaron; punto de fusión, 143,5-147°C. La recrystalización en metanol dio una muestra (placas) que fundían a 148-150°C;  $\lambda$  metanol máx. = 237 m $\mu$ ; A%, 242.

Análisis:

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>: C, 77,49; H, 9,05.

Hallado: C, 77,68; H, 8,98.

EJEMPLO XII. 17,21-Dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnen-20-ona.

A una solución de 7,52 g. (0,02 mol) de 3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnen-20-ona en 100 ml. de cloroformo, entre -25 y -7°C, se añadieron 70 ml. de bromo 0,572m en cloroformo (0,04 mol) en un lapso de dos horas, después de iniciar la absorción de bromo burbujeando un indicio de bromuro de hidrógeno gaseoso en la solución. Se agregaron a la solución



fría 100 ml. de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, y se mezclaron las fases. La clorofórmica, que contenía el producto, se separó, se lavó con dos porciones de 100 ml. de agua, y se secó sobre sulfato magnésico. La solución se evaporó hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se cristalizó triturando con éter. Los cristales de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona se lavaron en un embudo con 25 ml. de etanol frío, y se secaron.

EJEMPLO XIII. 17,21-Dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona.

A una solución de 7,52 g. (0,02 mol) de 3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en una mezcla de 40 ml. de cloroformo y 10 ml. de metanol, a 40-45°C, se añadieron 68,7 ml. de bromo 0,583m en cloroformo (0,04 mol) en un lapso de 47 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó sucesivamente con 100 ml. de solución de bicarbonato sódico al 10% y dos porciones de 100 ml. de agua. Después de secar sobre sulfato magnésico, la solución se concentró a presión reducida. Triturando el residuo con acetonitrilo frío se obtuvieron cristales, que se recogieron, se lavaron con una cantidad mínima de acetonitrilo, y se secaron; su peso era de 3,47 gramos. Se recrystalizaron 3 g. en 100 ml. de etanol, para obtener 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, con punto de fusión 168-169°C (descomposición). Su espectro infrarrojo era idéntico al de la muestra preparada según se describe en el ejemplo V-A.

EJEMPLO XIV. 17-Bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona.

A una solución de 4,95 g. de 17,21-dibromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en 100 ml. de acetona caliente, se añadieron 5 g. de yoduro sódico, para formar 17-bromo-21-yodo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona. La solución se



251019

enfrío enseguida a temperatura ambiente, y se conservó media hora, durante la cual apareció un precipitado de bromuro sódico. La suspensión se filtró, y el bromuro sódico se lavó con acetona y se secó; pesaba 0,88 g., lo que corresponde a la  
5 substitución de una mitad del bromo presente al principio. El filtrado acetónico que contenía el producto, con las lavaduras, se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se recogió en 50 ml. de éter y 50 ml. de bisulfito sódico acuoso al 10%. Las fases se agitaron intermitentemente, hasta que dejó de  
10 reaparecer el color de yodo en la capa etérea; ésta se lavó con dos porciones de 50 ml. de solución acuosa de carbonato sódico al 2% y con 50 ml. de agua. La solución etérea se evaporó hasta sequedad a presión reducida, y dejó un residuo cristalino de 17-bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, que se recristalizó en 40 ml. de metanol; punto de fusión,  
15 146-156°C (con descomposición).

EJEMPLO XV. 3 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona.

Una solución de 1 g. de 17-bromo-3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en 10 ml. de piridina se sometió a reflujo  
20 durante seis horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó despacio con 50 ml. de agua, y dio una suspensión de cristales, que se recogieron, se lavaron con agua y se secaron. Esta 3 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona cruda fundió a 120-133°C. Mientras que la recristalización directa en metanol dio un material que fundía a 143-153°C,  
25 la cromatografía de 0,5 g. en 15 g. de alúmina lavada con ácido dióxido en el eluato con cloroformo/benceno a 4:1, 0,22 g. de material que, al recristalizar, fundía a 158,5-160°C. Una muestra analítica de este compuesto se obtuvo en metanol  
30 a modo de agujas algodonosas, que fundieron a 160,5-161,5°C,

251019



con  $\lambda_{\text{max}}$  metanol = 239 m $\mu$ , A% = 244.

Análisis:

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> % C, 73,76; H, 9,15.

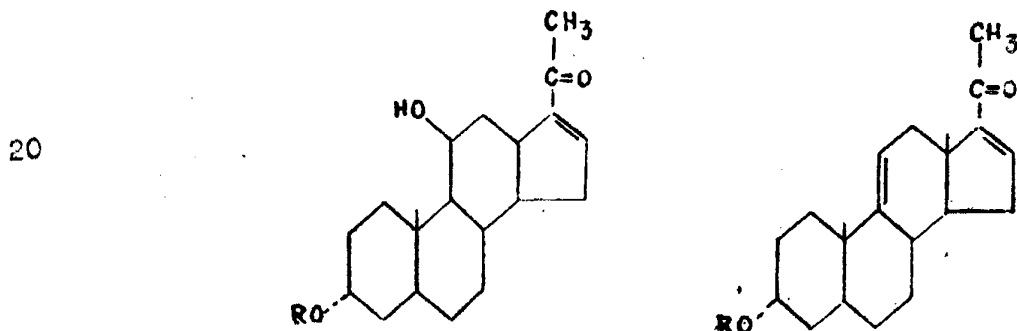
Hallado: C, 73,51; H, 9,30.

5 Como se expone en los anteriores ejemplos, se pueden bromar directamente el 3-hidroxicompuesto o el 3-acetoxicompuesto. Es conveniente bromar los 3-hidroxiderivados en ácido acético, pues así se acetila el grupo 3-hidroxilo al mismo tiempo que se broma el esteroide.

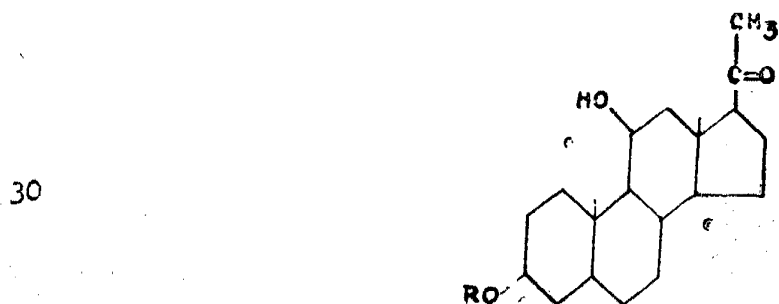
10 -----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

15 1.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar un compuesto de la serie 3-oxido-16-pregnen-20-ona, elegido del grupo que forman los compuestos representados por las dos fórmulas siguientes designadas en las hojas de fórmulas como Fórmulas 3 y 4,



25 en las cuales R se escoge del grupo integrado por hidrogeno y acilo; cuyo procedimiento comprende partir de un compuesto de la fórmula siguiente, designada como Fórmula 5,

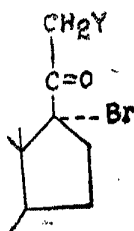


251019



en la cual R es como queda indicado y poner este compuesto en contacto con suficiente bromo para formar un 17-bromo-3-oxido-compuesto que presenta en el anillo D la fórmula parcial siguiente, designada como Fórmula 2

5

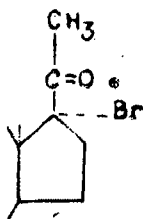


10

donde Y es un sustituto elegido del grupo que forman hidrógeno y bromo; poner este 17-bromo-3-oxidocompuesto en contacto con un yoduro de metal alcalino, para reemplazar cualquier 21-bromosustituto por yodo, y formar así el correspondiente 17-bromo-21-yododerivado; someter el 17-bromo-21-yodocompuesto a condiciones de reacción adecuadas para reemplazar yodo por hidrógeno y formar un 17-monobromocompuesto que en el anillo D tiene la fórmula parcial siguiente, designada como Fórmula 6,

15

20



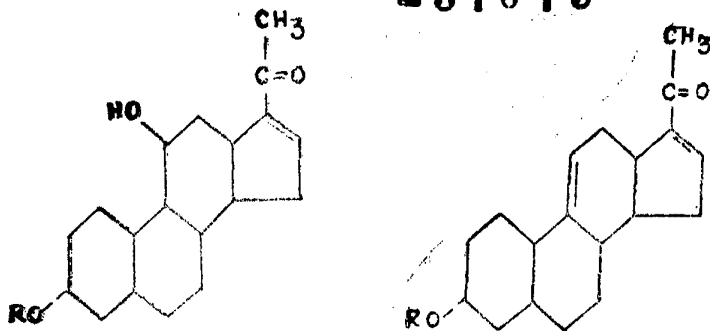
25

y poner dicho 17-monobromocompuesto en contacto con un deshidrohalogenante, para producir un compuesto de la serie 3-oxido-16-pregnen-20-ona, elegido del grupo que forman los compuestos de las dos fórmulas siguientes, designadas como fórmulas 7 y 8,

30

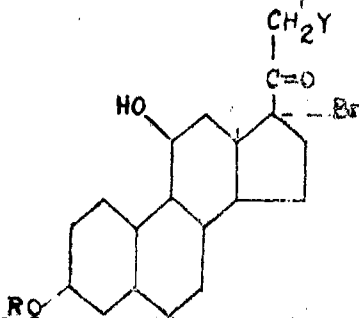
11 JUL. 5 CENTIMOS

251019



donde R tiene igual significado que antes.

2.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar un compuesto representado por la Fórmula 3, de la reivindicación 1, donde R se elige del grupo consistente en hidrógeno y acilo; el cual comprende partir de un compuesto de la Fórmula 5 de la reivindicación 1, donde R es como queda indicado, y ponerlo en contacto con suficiente bromo para formar un 17-bromo-3-oxido-compuesto de la fórmula siguiente designada como Fórmula 9,



donde Y se elige del grupo integrado por hidrógeno y bromo, y R es como queda definido; poner este 17-bromo-3-oxidocompuesto en contacto con un yoduro de metal alcalino, para reemplazar cualquier 21-bromosustituto por yodo y formar así el correspondiente 17-bromo-21-yododerivado; someter el 17-bromo-21-yodocompuesto a condiciones de reacción adecuadas para reemplazar yodo por hidrógeno, formando un 17-monobromocompuesto de la fórmula siguiente designada como Fórmula 10,

5

10

15

20

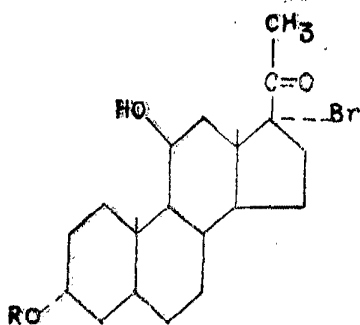
25

30



251019

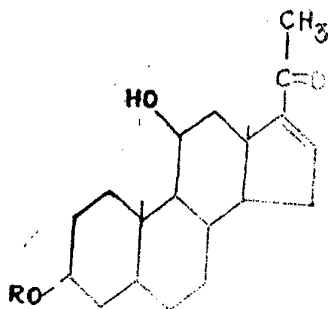
5



donde R es como queda definido; y poner dicho 17-monobromo-  
compuesto en contacto con un deshidrohalogemante para producir  
un compuesto de la serie 3-oxido-16-pregnen-20-ona, de la  
fórmula siguiente designada como Fórmula 11,

10

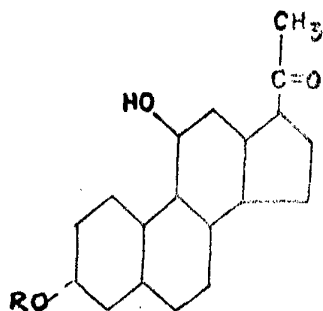
15



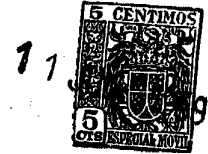
donde R tiene el significado ya expuesto.

3.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-  
tos esteroideos, especialmente para preparar un compuesto repre-  
sentado por la Fórmula 4 de la reivindicación 1, donde R se  
escoge del grupo formado por hidrógeno y acilo; el cual com-  
prende el contacto de un compuesto de la fórmula siguiente,  
designada como Fórmula 12,

25



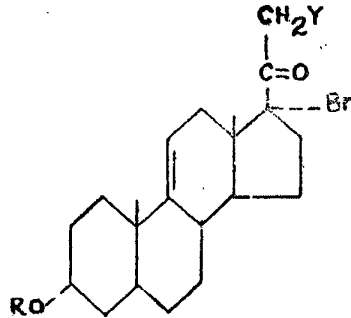
30



251019

con suficiente bromo, a temperaturas elevadas, para formar un 17-bromo-3-oxido compuesto de la fórmula siguiente designada como Fórmula 13.

5

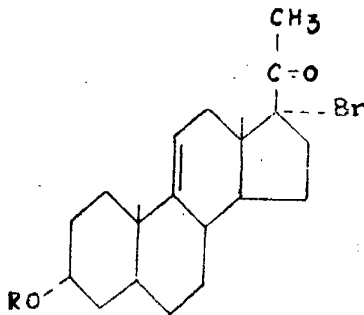


10

donde Y se elige del grupo integrado por hidrógeno y bromo, y R tiene el significado ya dicho; el contacto de este 17-bromo-3-oxidocompuesto con un yoduro de metal alcalino, para reemplazar cualquier 21-bromosustituto por yodo y formar un 21-yododerivado; la sujeción del 21-yodocompuesto a condiciones de reacción adecuadas para reemplazar yodo por hidrógeno y formar un 17-monobromocompuesto de la fórmula siguiente designada como Fórmula 14,

15

20

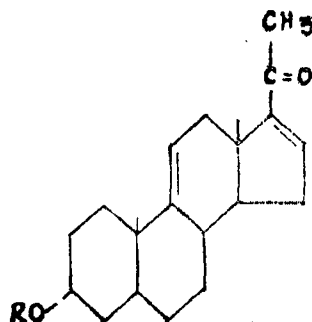


25

donde R es como queda dicho; y el contacto del 17-monobromocompuesto con un deshidrohalogenante para producir un compuesto de la serie 3-oxido-16-pregnen-20-ona, de la fórmula siguiente designada como Fórmula 15,

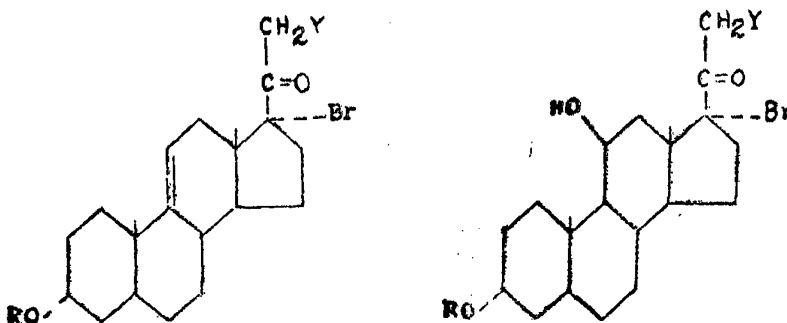
30

251019



donde R es comã se ha definido antes.

10 4.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-  
tos esteroides, especialmente para preparar un compuesto ele-  
gido del grupo representado por las dos fórmulas siguientes de-  
signadas como Fórmulas 16 y 17,



20 donde R se elige del grupo integrado por hidrógeno y acilo,  
e Y, del grupo compuesto por hidrógeno y bromo; el cual com-  
prende el contacto de un compuesto 3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-  
pregnan-20-ona con suficiente bromo para bromar por completo  
al menos la posición 17 del citado compuesto 3-aciloxi-11 $\beta$ -  
hidroxi-pregnan-20-ona.

25 5.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-  
tos esteroides, especialmente para preparar 3-aciloxi-17,21-  
dibromo-9(11)-pregnen-20-ona, el cual comprende poner 3-acilo-  
xi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en contacto con bromo, a tempe-  
ratura elevada, aproximadamente en proporción de 1 mol de la  
3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona por 2 moles de bromo.

30 6.- Procedimiento para la obtención de nuevos compues-



251019

tos esteroides, especialmente para preparar 3-aciloxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona, el cual comprende poner en contacto 3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona, con bromo, a razón de 1 mol de la 3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona por  
5 unos 2 moles de bromo, a una temperatura inferior a 25°C, para formar 3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-17,21-dibromo-pregnan-20-ona, y calentar el dibromo-pregnancompuesto, en presencia de un catalizador ácido enérgico, para obtener 3-aciloxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona.

10 7.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar 3-acetoxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona, el cual comprende calentar 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-17,21-dibromo-pregnan-20-ona en contacto íntimo con un catalizador ácido enérgico.

15 8.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar 3-aciloxi-17-bromo-9(11)pregnen-20-ona, el cual comprende poner 3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en contacto con bromo, a elevada temperatura, en proporción equimolar entre la referida pregnan-20-ona y el bromo.  
20

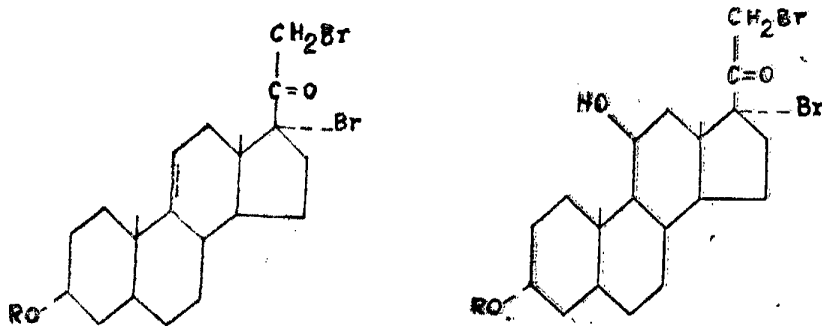
9.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar 3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-17-bromo-pregnan-20-ona, el cual comprende poner 3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona en contacto con bromo, a  
25 temperatura inferior a unos 25°C, en proporción equimolar entre la referida 3-aciloxi-11 $\beta$ -hidroxi-pregnan-20-ona y el bromo.

10.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar un compuesto elegido del grupo de los representados por las Fórmulas 3 y 4,  
30



de la reivindicación 1, donde R se elige del grupo integrado por hidrógeno y aciloxido, el cual comprende poner un compuesto del grupo representado por las fórmulas siguientes, designadas como Fórmulas 18 y 19.

5



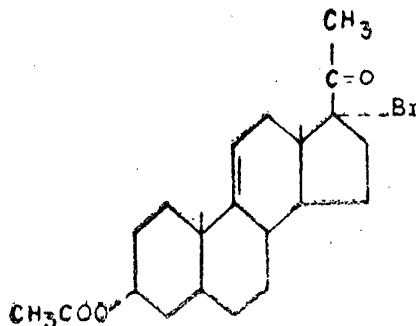
10

donde R se elige del grupo que forman hidrógeno y aciloxilo, en contacto con un yoduro de metal alcalino, para formar un 17-bromo-21-yodocompuesto; someter luego el 17-bromo-21-yodocompuesto a condiciones de reacción adecuadas para reemplazar yodo por hidrógeno, y tratar el producto con un deshidrohalogenante.

15

11.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar un compuesto de la fórmula siguiente, designada como Fórmula 20,

20



25

el cual comprende el contacto de 3-acetoxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona con yoduro sódico, a temperatura menor de unos 30°C, para formar 3-acetoxi-17-bromo-21-yodo-9(11)-pregnen-20-ona, y el contacto del compuesto de 17-bromo-21-yodo-9(11)-pregnen-20-ona, sin aislamiento, con bisulfito sódico.

30

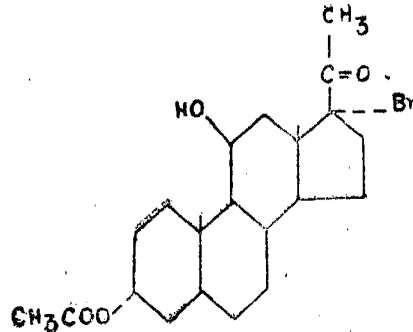
251019

11 JUN 6



12.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar un compuesto de la fórmula siguiente, designada como Fórmula 21,

5



10

el cual comprende poner 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-17-bromo-pregnan-20-ona en contacto con yoduro sódico, a una temperatura menor de unos 30°C, para formar 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-17-bromo-21-yodo-pregnan-20-ona, y poner este compuesto de 11 $\beta$ -hidroxi-17-bromo-21-yodo-pregnan-20-ona en contacto con bisulfito sódico, sin aislamiento.

15

20

13.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar 3-acetoxi-9(11) $\beta$ -pregnadien-20-ona, el cual comprende poner en contacto 3-acetoxi-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona con un deshidrohalogenante.

25

14.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona, el cual comprende poner en contacto 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-17-bromo-9(11)-pregnen-20-ona con un deshidrohalogenante.

30

15.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides, especialmente para preparar 3-acetoxi-9(11) $\beta$ ,16-pregnadien-20-ona, el cual comprende poner en contacto 3-acetoxi-17,21-dibromo-9(11)-pregnen-20-ona con yoduro sódico, a temperaturas por encima de unos 40°C.



251019

5 16.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroideos, especialmente para preparar 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16-pregnen-20-ona, el cual comprende poner en contacto 3-acetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-17,21-dibromo-pregnan-20-ona con yoduro sódico a temperaturas superiores a 40°C.

17.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroideos.

Esta memoria consta de treinta y tres páginas, escritas por una sola cara.

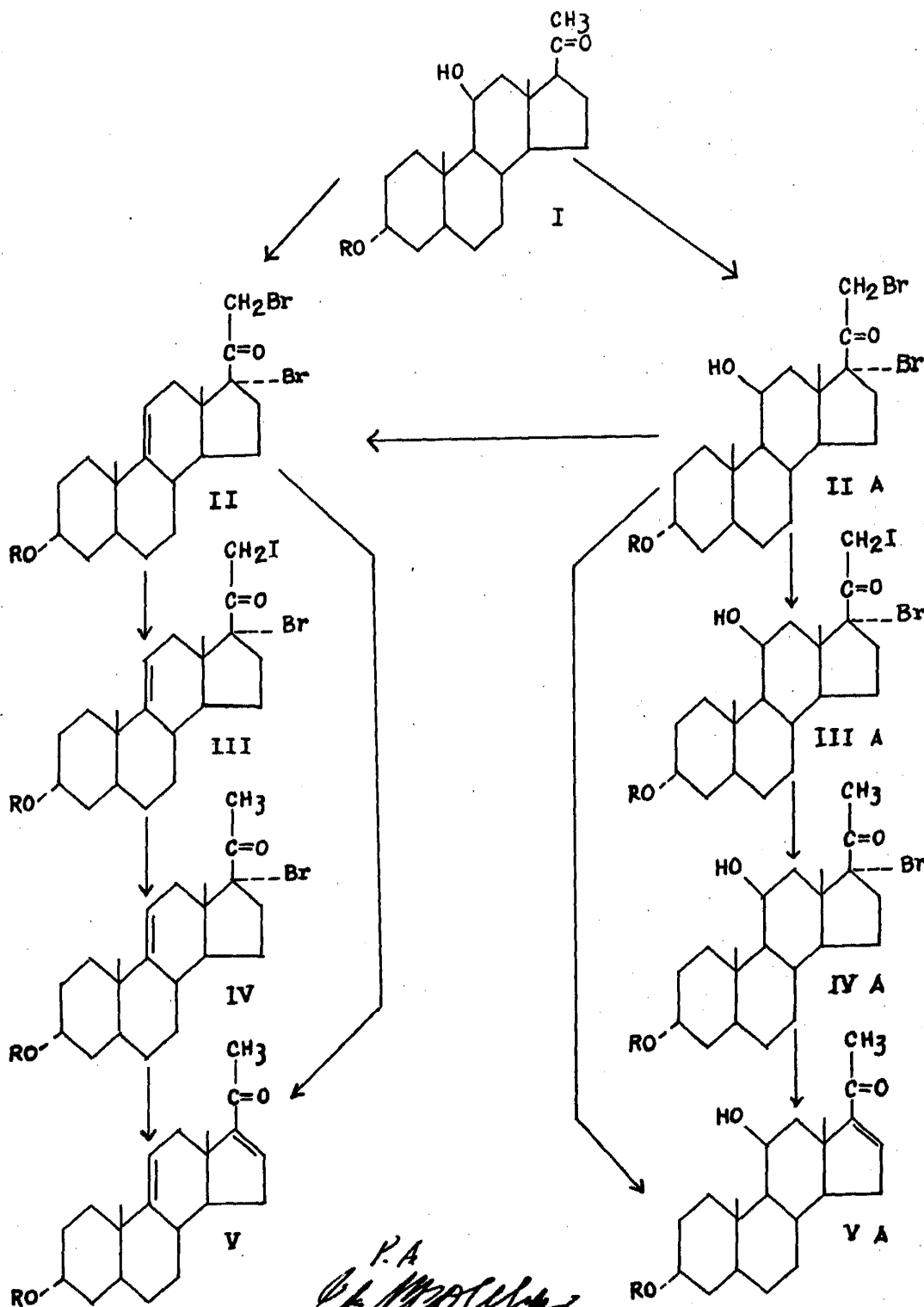
BARCELONA, 11 JUL. 1959

P. A.



251019

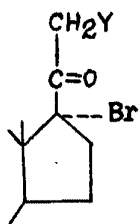
FORMULA 1



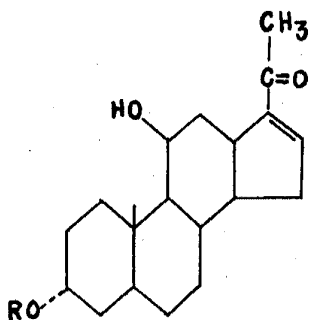
P.A.  
*[Handwritten signature]*



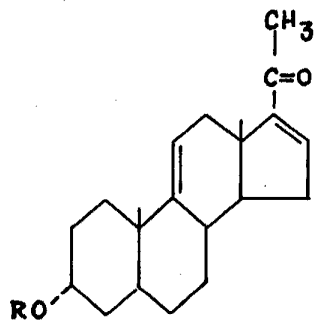
FORMULA 2



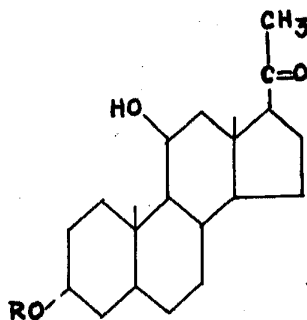
FORMULA 3



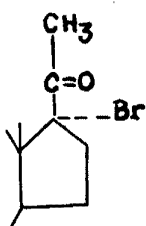
FORMULA 4



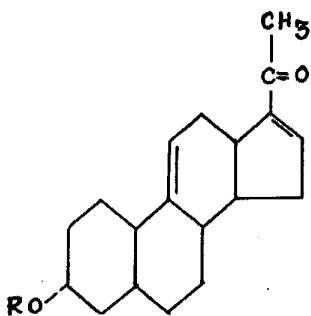
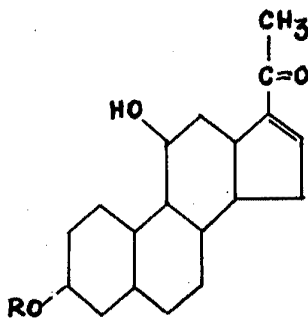
FORMULA 5



FORMULA 6



FORMULA 7

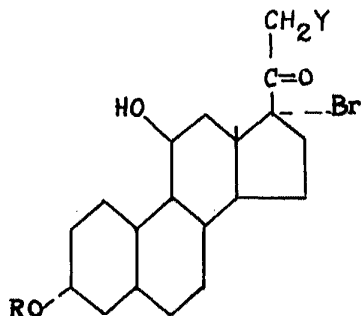


FORMULA 8

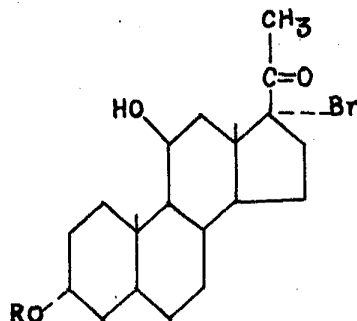
P. A.  
*[Handwritten signature]*



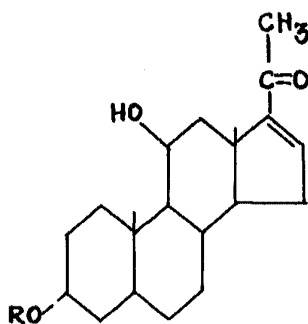
FORMULA 9



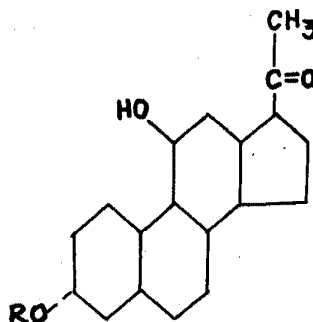
FORMULA 10



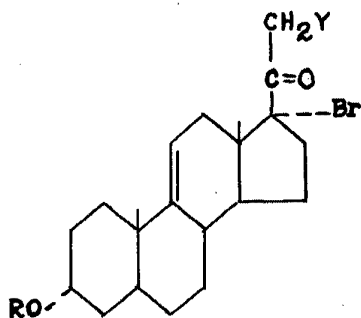
FORMULA 11



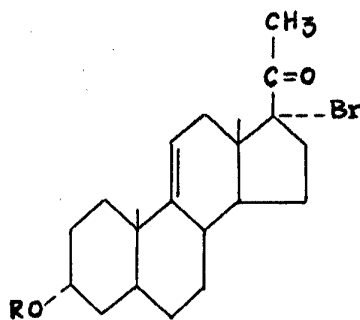
FORMULA 12



FORMULA 13



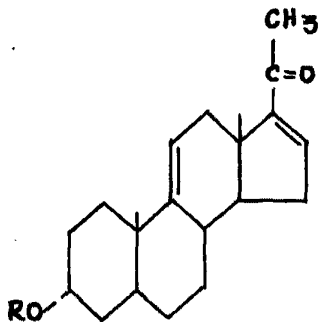
FORMULA 14



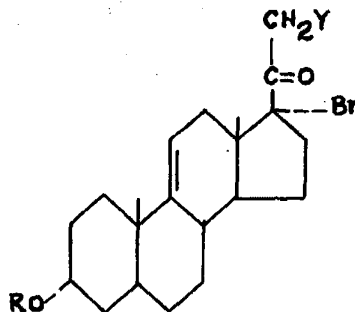
P. A.  
*[Handwritten signature]*



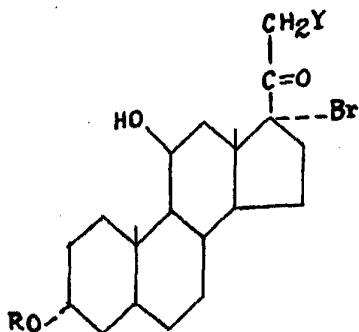
FORMULA 15



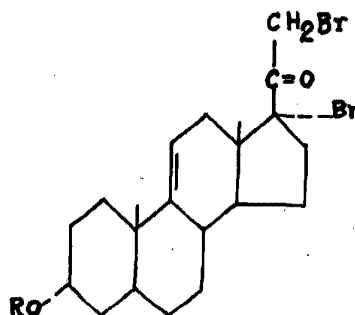
FORMULA 16



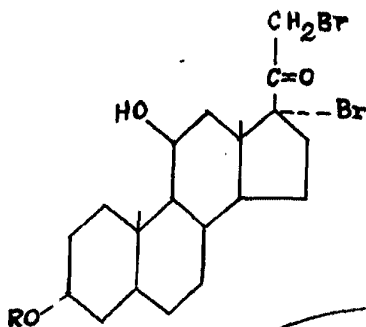
FORMULA 17



FORMULA 18



FORMULA 19

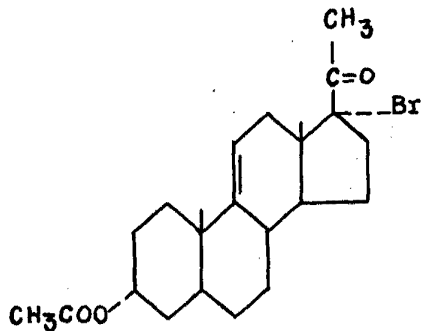


P. A.  
*[Handwritten signature]*

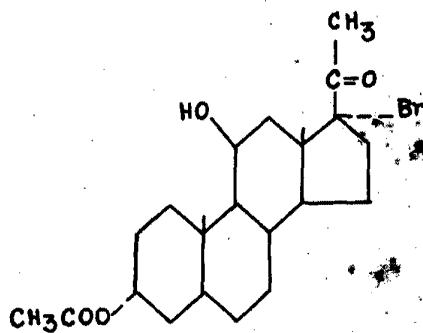


6711

FORMULA 20



FORMULA 21



*P. R. ...*  
*[Signature]*