

328249

P.- 32.292

3.80-869 "Cortisone 172(S)



328249

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 22 de junio de 1.966 con el número 328.249

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED, entidad británica,
establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ESTE-
ROIDES"

Este invento concierne a nuevos compuestos es-
teroides que tienen alta acción anti-inflamatoria por ad-
ministración tópica o local.

5 Una importante utilización de compuestos anti-
-inflamatorios es la de preparaciones tópicas o locales
para el tratamiento local de inflamaciones y se ha efec-
tuado una considerable labor de investigación para encon-

328249

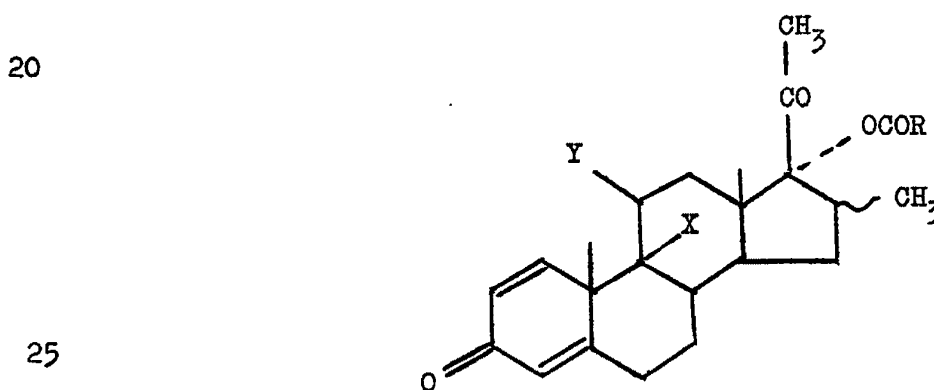


trar compuestos que tengan buena acción local por administración tópica o local.

Es un objeto de este invento crear nuevos compuestos esteróides que tienen una actividad anti-inflamatoria particularmente alta por aplicación tópica o local.

Se ha encontrado que determinados 17-ésteres de determinados 21-desoxiesteróides seguidamente descritos, proporcionan una acción anti-inflamatoria considerablemente acrecentada, después de una aplicación tópica, comparado con otros compuestos muy análogos. Estos nuevos compuestos se ha encontrado en efecto que poseen una acción anti-inflamatoria por aplicación tópica o local comparable, o superior a la de algunos de los mejores compuestos propuestos especialmente hasta ahora para fines tópicos o locales juzgado, por ejemplo por el ensayo de placa de McKenzie y otros, Arch. Derm. 1.962, 86, 608).

De acuerdo con el presente invento se crean por lo tanto compuestos de la fórmula general



en la que R es un grupo alcoholo, cicloalcoholo o cicloalcoholo sustituido o no sustituido, X es un átomo de cloro o de bromo e Y es un átomo de fluor o de cloro o un grupo hidroxilo en la configuración beta o un grupo

30



oxo. El grupo 16-metilo está preferiblemente en la configuración beta. Por el término cicloalcohilo entendemos un grupo cicloalcohilo que tiene un anillo de 5 ó 6 miembros. Donde R es un grupo alcohilo que contiene preferiblemente no más de 5 átomos de carbono y es ventajosamente un grupo alcohilo que tiene una cadena recta de hasta 3 átomos de carbono que puede estar ramificada por un grupo metilo. Donde l es un grupo cicloalcohiloalcohilo, el radical alcohilo del grupo contiene preferiblemente hasta 3 átomos de carbono y es con preferencia un grupo metílico.

Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en el grupo R incluyen grupos alcoxi, amino y carboxilo.

Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con el invento son: 9 alfa, 11 beta-dicloro-16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona; 9 alfa-bromo-11 beta-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4-dieno-3,20-diona y 9 alfa-cloro-11 beta-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, siendo el compuesto últimamente mencionado particularmente activo como agente anti-inflamatorio por aplicación tópica o local.

Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados por cualquier método conveniente.

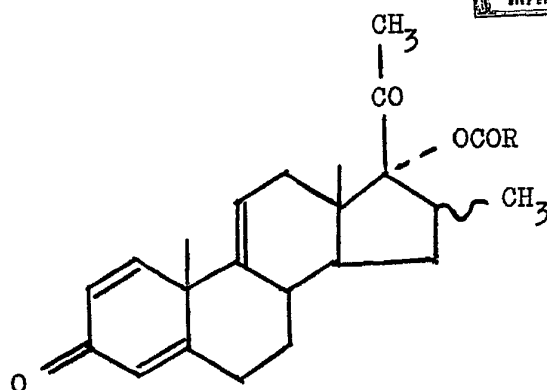
Así, para la preparación de compuestos en los que Y es un átomo de fluor o de cloro o un grupo hidroxilo, un compuesto de fórmula general:

328249

27. AGO



5



II

10 puede ser hecho reaccionar con un agente halogenador (por
cuyo término entendemos un agente que proporciona cloro
o bromo positivos) en presencia de un compuesto que pro-
porciona iones F^- , Cl^- o OH^- . Agentes halogenadores apro-
piados incluyen N-cloro imidas y N-bromo-imidas, tales
como N-clorosuccinimida y N-bromosuccinimida, N-bromoami-
15 das, por ejemplo N-bromoacetamida y N-clorohidantoina y
N-bromohidantoina. Cuando X e Y son ambos átomos de cloro
se puede utilizar cloro elemental a la vez como fuente de
 Cl^+ y de Cl^- . Estas reacciones se efectúan preferiblemen-
te en la presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhí-
20 drico o ácido fluorhídrico en que Y ha de ser cloro o
fluor, o ácido perclórico o ácido sulfúrico cuando Y ha
de ser $-OH$. En la preparación de compuestos en los que Y
es F o Cl, se requiere una buena fuente de iones F^- o Cl^- ,
siendo fuentes apropiadas sales de halogenuro altamente
25 ionizadas por ejemplo fluorhidrato de piridina o cloruro
de litio; esta reacción se conduce convenientemente en un
medio disolvente, por ejemplo un ácido alifático líquido,
por ejemplo ácido acético o dietilacético, un hidrocarburo
halogenado por ejemplo tetracloruro de carbono o cloru-
30 ro de metileno o un disolvente de éter cíclico tal como



tetrahidrofurano. En la preparación de compuestos en los que Y es OH, los iones OH^- necesarios pueden ser suministrados por el agua, efectuándose de esta manera la reacción en un medio acuoso que contiene preferiblemente un disolvente orgánico para el esteróide miscible en agua, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, desde el punto de vista de consideraciones de solubilidad; utilizando esta reacción para la preparación de 9 alfa, 11-beta clorhidrinas es generalmente deseable un exceso sustancial del agente halogenador, habiéndose encontrado satisfactorio por ejemplo un exceso de 3 veces.

Compuestos en los que X es cloro e Y es OH pueden ser también preparados indirectamente a partir de compuestos de la fórmula II anterior formando primeramente un compuesto en el que X es bromo e Y es OH, deshidrobromando este compuesto para obtener el correspondiente compuesto 9,11-epoxi por ejemplo por tratamiento con alcali acuoso, y haciendo reaccionar después el compuesto epoxi resultante con ácido clorhídrico acuoso.

Compuestos en los que Y es un grupo oxo pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos 11 beta-hidroxi por oxidación, por ejemplo con trióxido de cromo preferiblemente en la presencia de una base orgánica terciaria, por ejemplo piridina o un ácido alifático líquido, por ejemplo ácido acético.

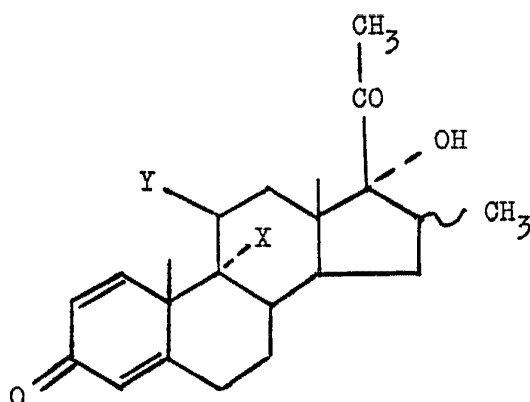
Los compuestos de fórmula I de acuerdo con este invento pueden ser preparados también por acilación de los correspondientes compuestos 17 alfa-hidroxi, de fórmula:

328249

27 AGO



5



III

10

15

20

25

30

La acilación se puede llevar a cabo tratando el compuesto 17-hidroxi relacionado con el anhídrido de ácido o el cloruro de ácido apropiado, si se desea en presencia de un disolvente inerte y en presencia de un catalizador de ácido fuerte. El disolvente inerte puede ser por ejemplo cloroformo, cloruro de metileno o benceno y el catalizador de ácido fuerte puede ser por ejemplo ácido perclórico, ácido p-toluenosulfónico o una resina de intercambio de cationes fuertemente ácida, por ejemplo Amberlite IR 120. Las condiciones óptimas de reacción, particularmente de concentración de ácido y de tiempo de reacción, deberán ser determinadas por experimentos de prueba utilizando cromatografía en capa delgada.

En un nuevo método de acilación el compuesto 17 alfa-hidroxi relacionado puede ser hecho reaccionar con el ácido alifático apropiado en presencia de anhídrido trifluoroacético.

Los materiales de partida de fórmula II requeridos para los procedimientos del presente invento pueden ser preparados por ejemplo por los métodos descritos en la solicitud pendiente de la firma solicitante nº \sphericalangle Co 171



(S)7.

Los materiales de partida de fórmula III pueden ser preparados por métodos análogos a los anteriormente descritos para la conversión de compuestos de fórmula II en compuestos de fórmula I.

Para la mejor comprensión del invento, las siguientes preparaciones y ejemplos están dados sólo a título de ilustración:

Preparación A: 16 beta-metil-17 alfa, 21 (1'-etil-1'-etoximetilendioxi) pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

Una solución de 17 alfa, 21-dihidroxi-16 beta-metilpregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (500 mg) en dioxano (20 ml), fue tratada con ortopropionato de trietilo (0,7 ml) y ácido p-toluenosulfónico (aproximadamente 5 mg). Después de reposar a la temperatura ambiente durante 40 minutos la mezcla fue vertida en bicarbonato de sodio diluido y el producto fue aislado por filtración. Una cristalización a partir de éter dio 16 beta-metil-17 alfa, 21 (1'-etil-1'-etoximetilendioxi)-pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (340 mg) en forma de prismas cúbicos de p. de f. 175-177°C. $[\alpha]_D^{25} + 5.2^{\circ}$ (c, 1.0 dioxano), λ_{max} (en EtOH) 238-239 m μ (ϵ 16,000). (Encontrado: C, 73.4; H, 8.5 C₂₇H₃₆O₅ requiere C, 73.6; H, 8.25%).

Preparación B: 21-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-propioniloxipregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

16 beta-metil-17 alfa, 21(1'-etil-1'-etoximetilendioxi)pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona no cristalizada, obtenida a partir de 17 alfa, 21-hidroxi-16 beta-metilpreg

328249



na-1,4,9-trieno-3,20-diona (8,0 g) tal como se describe en la preparación A, fue disuelta en ácido acético (95 ml) que contenía agua (8 ml) y fue mantenida a la temperatura ambiente durante 40 minutos. Una dilución con agua y una filtración dieron el producto bruto. Una cristalización de este material a partir de éter (que contenía un poco de acetona) y petróleo, dio la 21-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (7,52 g) en forma de grandes prismas, p. de f. 177-179°C $[\alpha]_D^{20} + 16,1^{\circ}$ (c, 0,9 dioxano), λ max. (en EtOH) 237 - 238 m μ (ϵ 16.210). (Encontrado C, 73,0; H, 7,9. C₂₅H₃₂O₅ requiere C, 72,8; H, 7,8%).

Preparación C: 16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

Una solución de 21-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-propionil-oxipregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (6,7 g) en piridina anhidra (50 ml) fue tratada a 0°C con cloruro de metanosulfenilo (1,87 ml). Después de reposar a la temperatura ambiente durante 1 hora la mezcla fue vertida con agitación en ácido clorhídrico N helado. La filtración dio el 21-metanosulfonato (7,9 g, 99%) en forma de un sólido amorfo blanco.

El metanosulfonato (7 g) en piridina (200 ml) fue tratado con yoduro de sodio (14 g) y la mezcla fue calentada sobre el baño de vapor de agua durante 5 horas. La piridina fue separada en vacío y el residuo aceitoso oscuro fue disuelto en cloroformo y filtrado a través de gel de silicio. El gel de sílice fue lavado con éter y los líquidos de lavado fueron evaporados para dar un sólido



do cristalino de color amarillo pálido. La cristalización de este material a partir de éter y después a partir de éter-petróleo, dio 16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi
 5 pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (2,88 g) en forma de agujas sedosas, p. de f. 177-179°C., $[\alpha]_D^{25} + 2,72$ (c, 1,1 dioxano), λ max. (en EtOH) 237-238 m μ (ϵ 15.580). (Encontrado: C, 75,75; H, 8,1. $C_{25}H_{32}O_4$ requiere C, 75,7; H, 8,15%).

10 Ejemplo 1

9 alfa,11 beta-dicloro-16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

Una solución de 16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (793 mg) en ácido acético glacial (35 ml) fue tratada con cloruro de litio
 15 (3,2 g) y la mezcla fue enfriada a 0°C. Se añadió N-clorosuccinimida (293,7 mg, 1,1 equivalentes), seguido inmediatamente por una solución de cloruro de hidrógeno en tetrahidrofurano (0,82 ml, que contenían 1,1 equivalentes de
 20 HCl). La mezcla fue dejada calentar hasta la temperatura ambiente y después fue almacenada durante la noche. El producto, aislado después de verter la mezcla en agua (1 litro) y de filtrar, resultó contener (por examen en placa delgada) aproximadamente 30% del trieno de partida.
 25 Este material fue tratado de nuevo como anteriormente, durante 20 minutos, con otros 2 equivalentes de N-clorosuccinimida y cloruro de hidrógeno. El producto fue cromatografiado sobre alúmina neutra de clase III (60 g). La elución con benceno y la cristalización del material aislado,
 30 dos veces a partir de cloroformo-petróleo y después a par

328249



tir de acetona, dio 9, alfa, 11 beta-dicloro-16 beta-metil-
-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4-dieno-3,20-diona (351 mg)
en forma de prismas, p. de f. 236°C (descomposición; oscu
recimiento progresivo por encima de 200°C), $[\alpha]_D^{25} +$
5 124,32 (c, 1,0 dioxano), λ max. (en EtOH) 236-237 m μ
(ϵ 14.500). (Encontrado: C, 64,45; H, 6,7; Cl, 15,2.
 $C_{25}H_{32}Cl_2O_4$ requiere C, 64,25; H, 6,9; Cl, 15,2%).

Ejemplo 2

10 9 alfa-bromo-11 beta-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-propio-
niloxi pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

Por una solución de 16 beta-metil-17 alfa-pro
pioniloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (1 g) en tetra-
hidrofurano (40 ml) que contenía ácido perclórico 0,46
15 N (15 ml) se hizo pasar nitrógeno, se trató con N-bromo-
acetamida (550 mg) y se almacenó a -10°C durante la noche.
La mezcla fue tratada con un exceso de solución de bisul-
fito de sodio, el tetrahidrofurano fue separado en vacío
y el producto (1,237 g) fue aislado por filtración. La
20 cristalización de una porción (237 mg) de este material
dos veces a partir de éter dio 9 alfa-bromo-11 beta-hidro
xi-16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4-dieno-
-3,20-diona (125 mg) en forma de prismas, p. de f. 184°C
(desc.), $[\alpha]_D^{25} + 103,12$ (c, 1,1 dioxano), λ max. (en
25 EtOH) 241 m μ (ϵ 14.110). (Encontrado: Br, 16,15.
 $C_{25}H_{33}BrO_5$ requiere Br, 16,2%).

Preparación D. 9 beta, 11 beta-epoxi-16 beta-metil-17 al-
fa-propioniloxi pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

30 9 alfa-bromo-11 beta-hidroxi-16 beta-metil-17



alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona bruta (1 g)
en metanol (20 ml) fue tratada, bajo nitrógeno, con una
solución 2 N de hidróxido de sodio (1,2 ml). La mezcla
fue dejada reposar a la temperatura ambiente durante 20
5 minutos, fue acidificada con ácido acético diluido, el me-
tanol fue separado en vacío y el producto fue separado
por filtración. Este material fue tratado con carbón orgá-
nico en cloroformo a ebullición y fue cristalizado a par-
tir de cloroformo-gasolina para dar 9 beta,11 beta-epoxi-
10 -16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4-dieno-3,20
-diona (747 mg) en forma de prismas. La cristalización de
una porción (147 mg) de este material a partir de éter
dio una muestra (80 mg) en forma de prismas, p. de f.
180-182°C, $[\alpha]_D^{25} + 31,6^\circ$ (c, 0,8 dioxano), λ max. (en
15 EtOH) 248 m μ (ϵ 15.510).

Ejemplo 3

9 alfa-cloro-11 beta-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-propio- niloxi pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

20 (a) 9 beta,11 beta-epoxi-16 beta-metil-17 al-
fa-propioniloxi pregna-1,4-dieno-3,20-diona finamente mo-
lida (600 mg) fue añadida, con agitación, a ácido clorhí-
drico concentrado (20 ml). Después de aproximadamente 3 mi-
nutos la mezcla fue filtrada en agua fría (30 ml) y fue
25 neutralizada con una solución de bicarbonato de sodio. La
clorhidrina precipitada fue recogida por filtración, fue
combinada con el material filtrado a partir de la solución
de ácido clorhídrico concentrado y fue lavada con agua y
30 algo de acetona) y petróleo y después a partir de éter

328249



5 dio 9 alfa-cloro-11 beta-hidroxi 16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (375 mg) en forma de prismas, p. de f. 237°C (desc.) se oscurece considerablemente por encima de 200°C., $[\alpha]_D^{20} + 93,8^\circ$ (c, 1,1 dioxano), λ max. (en EtOH) 237-239 m μ (ϵ 15.000). (Encontrado: C, 66,6; H, 7,55; Cl, 7,85. C₂₅H₃₃ClO₅ requiere C, 66,9; H, 7,4; Cl, 7,9%).

10 (b) Una solución de 16 beta-metil-17 alfa-propioniloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (500 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) con ácido perclórico 0,46 N (15 ml) fue tratada, bajo nitrógeno, con N-clorosuccinimida (795 mg, 3 equivalentes) a la temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla fue diluida con solución acuosa de bisulfito de sodio y el tetrahidrofurano fue separado en vacío.

15 El producto fue recogido, disuelto en cloroformo, filtrado a través de un pequeño tapón de gel de sílice y el tapón fue lavado con éter. El residuo que quedó de la evaporación de los líquidos de lavado fue cristalizado 2 veces a partir de acetona-gasolina para dar la clorhidrina (380

20 mg) en forma de plaquitas, p. de f. 237°C (desc., se oscurece por encima de 200°C), $[\alpha]_D^{20} + 97^\circ$ (c, 1,0 dioxano), λ max. (en EtOH) 238-239 m μ (ϵ 15.400). (Encontrado: C, 66,75; H, 7,4; Cl, 8,2. C₂₅H₃₃ClO₅ requiere C, 66,9; H, 7,4; Cl, 7,9%).

25 Los espectros infrarrojos y de resonancia magnética nuclear de este material eran idénticos a los de los compuestos descritos en (a).

Preparación E. 17 alfa-acetoxi-21-hidroxi-16 beta-metil pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

30 Una solución de 17 alfa,21-dihidroxi-16 beta-



metilpregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (7 g) en dioxano (200 ml) fue tratada, a la temperatura ambiente, con ácido p-toluenosulfónico anhidro (100 mg) y ortoacetato de trietilo (11 ml). Después de reposar durante 25 minutos, la mezcla fue vertida en una solución diluida de bicarbonato de sodio (2 litros) y el producto fue aislado por filtración. El ortoéster bruto así obtenido fue disuelto en ácido acético (90 ml) que contenía agua (8 ml) y la mezcla fue almacenada a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue vertida en agua (2 litros) y fue filtrada para dar el 17 alfa-acetato (7,04 g 90% de rendimiento). Una porción cristalizada a partir de acetona-petróleo tenía p. de f. 202-204°C, $[\alpha]_D^{20} = +19,2^\circ$ (c, 1,0 en dioxano).

15

Preparación F. 17 alfa-acetoxi-21-metanosulfoniloxi-16 beta-metilpregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

Una solución de 17 alfa-acetoxi-21-hidroxi-16 beta-metilpregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (6,8 g) en piridina anhidra (50 ml) fue tratada con cloruro de metanosulfonilo (1,73 ml 1,3 equivalentes) y fue almacenada a 0°C durante 2 horas. La mezcla fue vertida en ácido clorhídrico 2 N helado (2 litros) y fue agitada vigorosamente durante 30 minutos. La filtración dio el 21-metanosulfonato (8,04 g, 99% de rendimiento) en forma de un sólido amorfo, p. de f. aprox. 95°C.

25

Preparación G. 17 alfa-acetoxi-16 beta-metilpregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

30

Una solución de 17 alfa-acetoxi-21-metanosulfo

328249



niloxi-16 beta-metilpregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (7,9 g) en piridina anhidra (220 ml) fue tratada con yoduro de sodio anhidro (16 g) y la mezcla fue calentada sobre el baño de vapor de agua durante 5 horas. La piridina fue se
5 parada en vacío y el aceite residual de color oscuro fue extraído con cloroformo. El material insoluble fue separa
do por filtración y la solución en cloroformo fue hecha pa
sar a través de una corta columna de gel de sílice (120 g) que fue eluida sucesivamente con cloroformo, éter y
10 acetato de etilo. Los eluatos combinados fueron lavados con solución acuosa diluida de tiosulfato de sodio y con agua y después fueron secados. La evaporación del disol
vente en vacío dio 17 alfa-acetoxi-16 beta-metilpregna-
1,4,9-trieno-3,20-diona (3,7 g, 58,3% de rendimiento) en
15 forma de un sólido de color amarillo pálido. La cristali
zación a partir de acetona-éter dio una muestra (2,9 g) p.
de f. 225-227°C.

Ejemplo 4

20 9 alfa-cloro-11 beta-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-aceto-
xipregna-1,4-dieno-3,20-diona.

Una solución de 17 alfa-acetoxi-16 beta-metil
pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (1 g) en tetrahidrofurano
(35 ml) que contenía ácido perclorico 0,46 N (25 ml) fue
25 tratada, bajo nitrógeno a la temperatura ambiente, con
N-clorosuccinimida (1,25 g, 3,5 equivalentes). Después de
reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas, la
mezcla fue vertida en una solución acuosa de metabisulfi
to de sodio (aprox. 5%, 1,5 litros) y el sólido precipita
30 do fue aislado por filtración, lavado con agua y secado



en vacío. Este material fue lavado con éter y cristalizó a partir de acetona-petróleo para dar 17 alfa-acetoxi-9 alfa-cloro-11 beta-hidroxi-16 beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (670 mg, 60% de rendimiento) en forma de agujas p. de f. 216°C, desc. (oscurecimiento a aproximadamente 200°C), $[\alpha]_D^{20} = +99,42$ (c, 1,25 en dioxano).

Preparación H. 21-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-valeriloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

Una solución de 17 alfa,21-dihidroxi-16 beta-metilpregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (7 g) en dioxano (220 ml) fue tratada, a la temperatura ambiente, con ácido p-toluenosulfónico alhidro (100 mg) y con ortovalerato de tributilo (13 ml). Después de reposar a la temperatura ambiente durante 25 minutos, la mezcla fue vertida en una solución diluida de bicarbonato de sodio (2 litros) y el producto fue aislado por filtración. El ortoéster bruto así obtenido fue disuelto en ácido acético (90 ml) que contenía agua (8 ml) y la mezcla reposó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue vertida en agua (2 litros) y fue filtrada para dar el 17 alfa-valerato (8,6 g, 99% de rendimiento). Una porción cristalizada a partir de acetona-petróleo tenía un p. de f. de 120-121°C, $[\alpha]_D^{20} = +26,72$ (c, 1,0 en dioxano).

Preparación I. 21-metanosulfoniloxi-16 beta-metil-17 alfa-valeriloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona.

Una solución de 21-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-valeriloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (8,4 g) en piridina (55 ml) fue tratada con cloruro de metanosulfoni

328249



lo (1,93 ml, 1,3 equivalentes) a 0°C durante 2 horas. La
mezcla fue vertida en ácido clorhídrico 2 N helado (2 li-
tros) y fue agitada vigorosamente durante 30 minutos. La
filtración dio el 21-metanosulfonato (9,15 g, 92,5% de
5 rendimiento) en forma de un sólido amorfo, p. de f. aprox.
80°C.

Preparación J. 16 beta-metil-17 alfa-valerilo-
xi pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona. Una solución de 21-me-
10 tanosulfoniloxi-16 beta-metil-17 alfa-valeriloxi pregna-
1,4,9-trieno-3,20-diona (9 g) en piridina anhidra (250
ml) fue tratada con yoduro de sodio anhidro (18 g) y la
mezcla fue calentada sobre el baño de vapor de agua duran-
te 5 horas. La piridina fue separada en vacío y el aceite
15 residual de color oscuro fue extraído con cloroformo. El
material insoluble fue separado por filtración y la solu-
ción en cloroformo fue hecha pasar a través de una corta
columna corta de gel de sílice (120 g) que fue eluida su-
cesivamente con cloroformo, éter y acetato de etilo. Los
20 eluatos combinados fueron lavados con una solución acuosa
diluida de tiosulfato de sodio y con agua y después fue-
ron secados. La evaporación del disolvente en vacío dio
16 beta-metil-17 alfa-valeriloxi pregna-1,4,9-trieno-3,20-
-diona (4,2 g, 57%) en forma de un sólido de color amari-
25 llo pálido. La cristalización a partir de acetona-petró-
leo dio una muestra (3,05 g) en forma de agujas p. de f.
154-156°C.

Ejemplo 5

30 9 alfa-cloro-11 beta-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-vale-

328249



riloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

Una solución de 16 beta-metil-17 alfa-valerilo
xi-pregna-1,4,9-trieno-3,20-diona (1 g) en tetrahidrofura
no (35 ml) que contenía ácido perclórico 0,46 N (25 ml)
5 fue tratada, bajo nitrógeno a la temperatura ambiente,
con N-clorosuccinimida (1,1 g, 3,5 equivalentes). Después
de reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas, la
mezcla fue vertida en una solución acuosa de metabisulfito
de sodio (aprox. 5%, 1,5 litros) y el sólido precipitado
10 fue aislado por filtración, lavado con agua y secado en
vacío. Este material fue lavado con éter y cristalizado a
partir de acetona-petróleo para dar 9 alfa-cloro-11 beta-
-hidroxi-16 beta-metil-17 alfa-valeriloxi pregna-1,4-die-
no-3,20-diona. (700 mg, 63,5% de rendimiento) en forma de
15 prismas, p. de f. 243-244°C, desc. (oscurecimiento a apro-
ximadamente 205°C), $\alpha / D = +88,7^\circ$ (c, 1,1 en dioxano).

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Gran Bretaña, el 23 de Junio de 1.965, bajo
el número 26665/65 prov. y 27 de Mayo de 1.966 completa,
20 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-
tatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

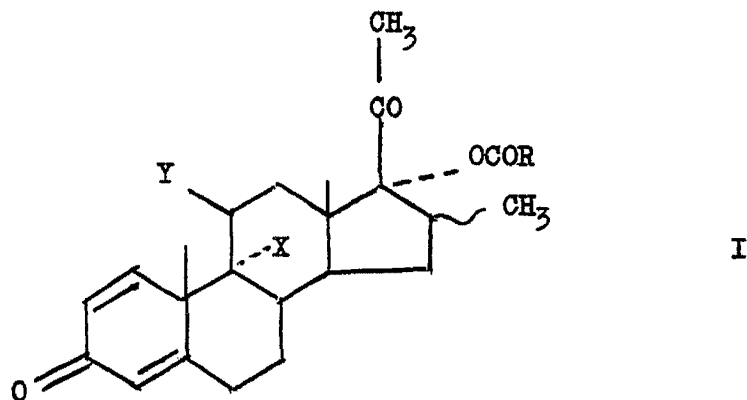
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
24 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-

328249

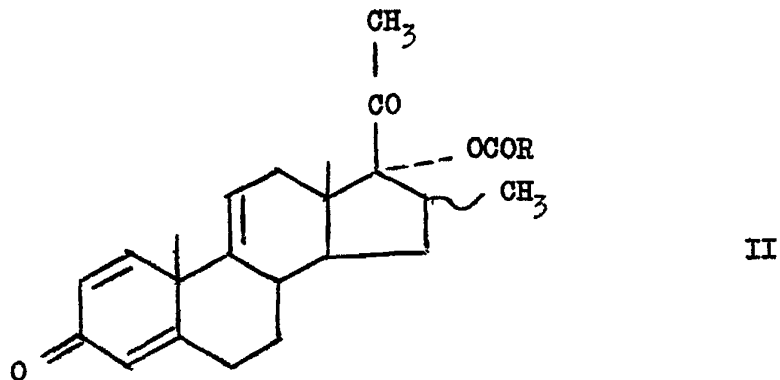


siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general



5 en la que R es un grupo alcoholo, cicloalcoholo o cicloalcoholo sustituido o no sustituido, X es un átomo de cloro o de bromo e Y es un átomo de fluor o de cloro o un grupo hidroxilo en la configuración beta o un grupo oxo, caracterizado porque: -(A) se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

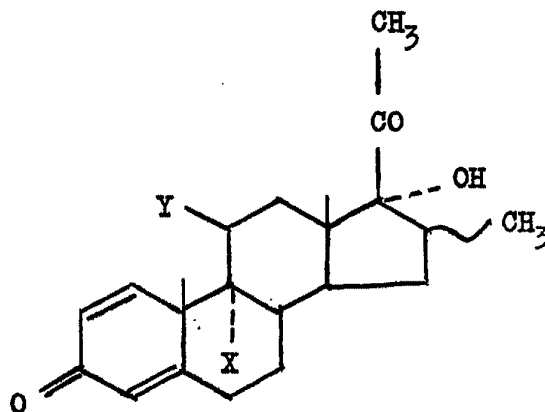


10 en la que R es tal como se define anteriormente, con un

328249



agente halogenador que proporciona cloro o bromo positivos en presencia de un compuesto que proporciona iones F^- , Cl^- o OH^- , siendo oxidado un grupo hidroxilo en la posición 11 del producto así obtenido, si se desea, a un grupo ceto, o (B) se hace reaccionar un compuesto de fórmula II antes indicada en la que R es tal como se define anteriormente, con un agente halogenador que proporciona bromo positivo en presencia de un compuesto que proporciona iones OH^- , se desbromhidrata el compuesto resultante en el correspondiente compuesto 9,11-epoxi y después se hace reaccionar el compuesto epoxi resultante con ácido clorhídrico acuoso para dar un compuesto de fórmula I en la que R es tal como se define anteriormente, X es cloro e Y es OH, siendo oxidado el grupo hidroxilo en la posición 11 del producto así obtenido, si se desea, a un grupo ceto, o (C) se acila de una manera de por sí conocida un compuesto de 17 alfa-hidroxipregnano de fórmula general



IV

en la que X es un átomo de cloro o de bromo e Y es un átomo de fluor o de cloro o un grupo hidroxilo en la configuración beta o un grupo oxo, para introducir el radical

328249



-OCOR en la posición 17 alfa en la que R tiene la significación arriba indicada; siendo oxidado un grupo ll beta -hidroxi en el producto obtenido, si se desea, a un grupo ceto.

5 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin
dicación 1, caracterizado porque dicho agente halogenador
en (A) es una N-cloroimida, N-bromoimida, N-bromoamida
N-clorohidantoina, o N-bromohidantoina, preferiblemente
N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-bromoacetamida,
10 o el agente halogenador en (B) es uno cualquiera de dichos
agentes que contienen bromo.

 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin
dicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción con el
agente halogenador en (A) o (B) se conduce en un medio di
15 solvente, siendo dicho disolvente un ácido alifático líqui
do, un hidrocarburo halogenado o un disolvente de éter cí
clico.

 4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin
dicación 1, caracterizado porque el agente acilante en
20 (C) es un anhídrido de ácido o cloruro de ácido y la aci
lación se efectúa en presencia de un catalizador de ácido
fuerte.

 5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin
dicación 4 en que el catalizador de ácido fuerte es ácido
25 perclórico, ácido p-toluenosulfónico o una resina de in
tercambio de cationes fuertemente ácida.

 6.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin
dicación 4 o la reivindicación 5 en que la acilación se
efectúa en presencia de un disolvente inerte.

30 7.- Un procedimiento de acuerdo con una cual-

328249



quiera de las precedentes reivindicaciones en que se pre-
para primero un compuesto 11 beta-hidroxi y el grupo 11
beta-hidroxi es oxidado a un grupo ceto por oxidación con
trióxido de cromo preferiblemente en la presencia de una
5 base orgánica terciaria o un ácido carboxílico alifático
líquido.

8.- Un procedimiento para la preparación de
compuestos esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
10 antecede, presentado en el dibujo que se acompaña y para
los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiuna hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 AGO 1906

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder.

G.D.S.