



330.678

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 día 29 de Agosto de 1.966, con el N^o. 330.678

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de E.R. SQUIBB & SONS, INC., entidad norteamericana, establecida en 745 Fifth Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN ESTEROIDE"

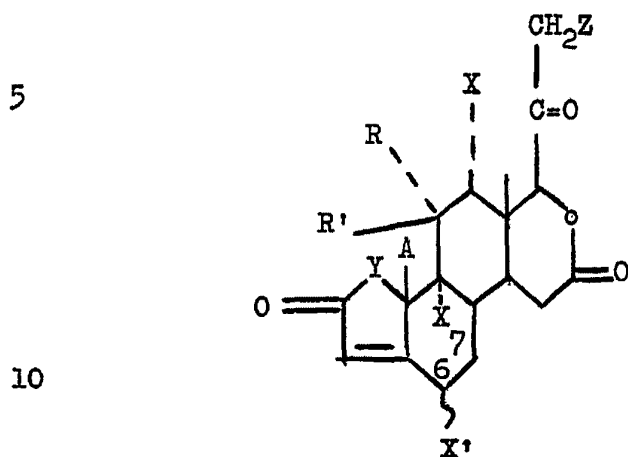
=====

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos, y más en particular a nuevos esteroides de las series de la 17-oxa-D-homo- Δ^4 -pregneno-3,16,20-triona (incluyendo el pregnadieno y pregnatrieno) y 17-oxa-
5 D-homo-A-nor- Δ^3 -pregneno-2,16,20-triona.

Aunque en la invención se incluyen todos los esteroides de las series de la 17-oxa-D-homo- Δ^4 -pregneno-3,16,20-triona y 17-oxa-D-homo-A-nor- Δ^3 -pregneno-



-2,16,20-triona, los compuestos particularmente preferidos son aquellos de fórmula:



15 donde Y es metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) o vinileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$); la posición 6,7 está saturada o tiene un doble enlace; A es hidrógeno o metilo; R es hidrógeno, R' es hidrógeno o hidroxilo, o R y R', juntas, son oxo ($=\text{O}$); cada una de las X es hidrógeno, halógeno (preferiblemente cloro o fluoro) o alcoholo inferior, siendo al menos una
20 de las X hidrógeno o alcoholo inferior; X' es hidrógeno, alcoholo inferior o halógeno (preferiblemente cloro o fluoro), en posición alfa o beta; y Z es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o aciloxi, siendo preferiblemente el grupo aciloxi el de un ácido hidrocarbonado carboxílico de
25 menos de 12 átomos de carbono, por ejemplo los ácidos alcanoicos inferiores (por ejemplo ácido acético y propióni-co), los ácidos alquenoicos inferiores, los ácidos carboxílicos arílicos monocíclicos (por ejemplo ácido benzoico), los ácidos aril(alcanoicos inferiores) monocíclicos
30 (por ejemplo ácido fenacético y β -fenilpropiónico), los



ácidos cicloalcanocarboxílicos y los ácidos cicloalqueno-
carboxílicos.

Los nuevos esteroides de la invención son sus-
tancias fisiológicamente activas. Los que están sin susti-
5 tuir en el anillo de carbono poseen actividad progestacio-
nal, y por tanto se pueden usar en vez de, y de la misma
forma que la progesterona, en el tratamiento de los esta-
dos en que se usa progesterona. Los que contienen un gru-
po 11 β -hidroxi u 11-ceto poseen actividad glucocorticoide,
10 y por tanto se pueden usar en vez de, y de la misma forma
que la hidrocortisona, en el tratamiento de los estados
en que se usa hidrocortisona.

Los nuevos esteroides de la invención se pre-
paran haciendo reaccionar un esteroide correspondiente,
15 de las series de la Δ^4 -pregneno-17 α -ol-3,16,20-triona o
A-nor- Δ^3 -pregneno-17 α -ol-2,16,20-triona, con una base
fuerte, tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejem-
plo hidróxido sódico) o alcóxido metálico (por ejemplo
terc-butóxido potásico o metóxido sódico), en un disolven-
20 te adecuado, tal como agua, metanol, etanol y otros alco-
holes, dioxano, dimetilformamida, o combinaciones de es-
tos disolventes.

Se pueden preparar esteroides de partida ade-
cuados sometiendo un 16,20-dicetoesteroide no sustituido
25 en posición 17, de la serie del pregnano, bajo condicio-
nes aerobias, a la acción de peroxidasa, en presencia de
peróxido de hidrógeno. Entre los 17 α -hidroxi-16,20-dice-
toesteroides que se pueden usar como materiales de parti-
da se incluyen la 17 α -hidroxi-16-cetoprogesterona, 17 α -hi-
30 droxi-16-ceto-A-norprogesterona, 17 α -hidroxi-16-ceto-1-



deshidroprogesterona, 17α -hidroxi-16-ceto-6-deshidroprogesterona, 17α -hidroxi-16-ceto-1,6-tetrahidroprogesterona, 17α -hidroxi-16-ceto-11-desoxicorticosterona y sus 21-ésteres, 6α -metil- 17α -hidroxi-16-cetoprogesterona, 6β -cloro-
5 17α -hidroxi-16-cetoprogesterona, 6α -fluoro- 17α -hidroxi-16-cetoprogesterona, 9α -halo-11 β , 17α -dihidroxi-16-cetoprogesteronas (tal como 9α -fluoro-11 β , 17α -dihidroxi-16-cetoprogesterona), 9α -halo- 17α -hidroxi-11,16-dicetoprogesteronas, 9α -halo-11 β -hidroxi- 17α -hidroxi-16-ceto-1-deshidroprogesteronas, 9α -halo-11 β , 17α -dihidroxi-16-ceto-6-deshidroprogesteronas, 6α , 9α -dihalo-11 β , 17α -dihidroxi-16-cetoprogesteronas, 9α -halo-16-cetohidrocortisonas y sus 21-ésteres (tal como 9α -fluoro-16-cetohidrocortisona y su 21-acetato), 9α -halo-16-cetoprednisolonas y sus 21-ésteres (tal como 9α -fluoro-16-cetoprednisolona y su 21-acetato), 9α -halo-16-ceto-6-deshidrocortisonas y sus 21-ésteres, 9α , 21-dihalo-11 β , 17α -dihidroxi-16-cetoprogesteronas, 9α , 21-dihalo-11 β , 17α -dihidroxi-16-ceto-1-deshidroprogesteronas, 9α , 21-dihalo-11 β , 17α -dihidroxi-16-ceto-6-deshidroprogesteronas, 9α -halo-11 β , 17α -dihidroxi-16-ceto-
20 A-norprogesteronas, 17α -hidroxi-16-ceto-19-norprogesterona, 17α -hidroxi-16-ceto-19-norcorticosterona, 6α -halo-16-cetohidrocortisonas y sus 21-ésteres, 6α -halo-16-cetoprednisolonas y sus 21-ésteres, 6α , 9α -dihalo-16-cetohidrocortisonas y sus 21-ésteres, 6α , 9α -dihalo-16-cetoprednisolonas y sus 21-ésteres, 16-cetohidrocortisona y sus 21-ésteres, y 16-cetoprednisolona y sus 21-ésteres.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención (todas las temperaturas están en grados centígrados).



Ejemplo 1

17a β -acetil-17-oxa-D-homo-androst-4-eno-3,16-diona

A una suspensión de 100 mg de 16-ceto-17 α -hidroxiprogesterona en 10 ml de metanol se añade una solución de 100 mg de hidróxido sódico en 2 ml de agua, y la solución resultante se agita a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 1 hora. Luego se acidifica la solución hasta pH 2, con ácido clorhídrico diluido, se diluye con agua y se somete a extracción con cloroformo. Se lava el cloroformo con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora a presión reducida. La cristalización del residuo con acetona-hexano dá aproximadamente 53 mg de 17a β -acetil-17-oxa-D-homo-androst-4-eno-3,16-diona, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 205-207°C; $[\alpha]_D^{25} = +3,6^{\circ}$ (cloroformo); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{alc.}} = 239 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14.600$); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{Nujol}} = 5,71, 5,84, 6,01, 6,20 \mu$; $\tau_{\text{DCCl}_3}^{\text{Si(Me)}} = 4,27$ (s, 4-H), 5,75 (s, 17 α -H), 7,71 (s, 21-CH₃), 8,81 (s, 19-CH₃), 9,01 (s, 18-CH₃).

Análisis.- Calc. para C₂₁H₂₈O₄ (344,44): C, 73,22; H, 8,19

Hallado: C, 73,22; H, 8,19

Ejemplo 2

17 β -acetil-17-oxa-D-homo-A-norandrost-3-eno-2,16-diona

Siguiendo el método del Ejemplo 1, pero substituyendo la 16-ceto-17 α -hidroxiprogesterona por 16-ceto-17 α -hidroxi-A-norprogesterona, se obtienen aproximadamente 39 mg de 17a β -acetil-17-oxa-D-homo-A-norandrost-3-eno-2,16-diona, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 170-172°C; $[\alpha]_D^{24} = -105^{\circ}$ (cloroformo); $\lambda_{\text{max.}} = 232 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17.200$); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{Nujol}} = 5,74, 5,87, 5,95$ (sh.),



6,17 μ ; τ $\frac{\text{Si(Me)}}{\text{DCCl}_3}$ 4 = 4,24 (s, 3-H), 5,74 (d, J = 1
 c.p.s., 17 α -H), 7,71 (s, 21-CH₃), 8,83 (s, 19-CH₃), 9,00
 (s, 18-CH₃).

Análisis.- Calc. para C₂₀H₂₆O₄ (344,42): C, 73,22; H, 8,19
 Hallado: C, 73,32; H, 8,19

5

Análogamente, siguiendo el método del Ejemplo
 1, pero substituyendo la 16-ceto-17 α -hidroxiprogesterona
 del ejemplo por la 16-ceto-17 α -hidroxiprogesterona susti-
 tuída indicada, se obtiene la 17 α β -acetil-17-oxa-D-homo-an-
 drost-4-eno-3,16-diona sustituida indicada.

10

Ejem- Reaccionante: 16-ceto- Producto: 16-ceto-17 α β -ace-
 plo 17 α -hidroxiprogestero- til-17-oxa-D-homo-androst
 na sustituida -4-eno-3,16-diona sustitui-
 da

	3	1-deshidro	1-deshidro
15	4	6-deshidro	6-deshidro
	5	1,6-tetradeshidro	1,6-tetradeshidro
	6	21-hidroxi	21-hidroxi
	7	6 α -metilo	6 α -metilo
	8	6 β -cloro	6 β -cloro
20	9	6 α -fluoro	6 α -fluoro
	10	9 α -fluoro-11 β -hidroxi	9 α -fluoro-11 β -hidroxi
	11	9 α -fluoro-11-ceto	9 α -fluoro-11-ceto
	12	9 α -fluoro-11 β -hidroxi- 1-deshidro	9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1- deshidro
25	13	9 α -fluoro-11 β -hidroxi- 6-deshidro	9 α -fluoro-11 β -hidroxi-6- deshidro
	14	6 α ,9 α -difluoro-11 β -hi- droxi	6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi
	15	9 α -fluoro-11-ceto-21- hidroxi	9 α -fluoro-11-ceto-21-hidro- xi
30	16	9 α -fluoro-11 β ,21-dihi- droxi	9 α -fluoro-11 β ,21-21-dihi- droxi

28 SEP 1954


(Continuación)

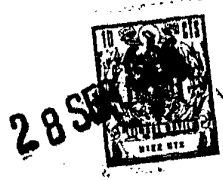
Ejem- plo	Reaccionante: 16-ceto- 17 α -hidroxiprogesterona sustituída	Producto: 16-ceto-17 α β -ace- til-17-oxa-D-homo-androst- -4-eno-3,16-diona sustitui- da
5	17 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1-deshidro	9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1-deshidro
	18 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi	9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi
	19 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1-deshidro	9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1-deshidro
	20 19-nor	19-nor
10	21 19-nor-21-hidroxi	19-nor-21-hidroxi
	22 6 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi	6 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi
15	23 6 β -fluoro-11 β ,21-dihidroxi	6 β -fluoro-11 β ,21-dihidroxi
	24 6 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1-deshidro	6 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1-deshidro
	25 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi	6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi
	26 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-1-deshidro	6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-1-deshidro

20 Análogamente, siguiendo el método del Ejemplo 2, pero sustituyendo la 16-ceto-17 α -hidroxi-A-norprogesterona del ejemplo por la 16-ceto-17 α -hidroxi-A-norprogesterona sustituida indicada, se obtiene la 17 β -acetil-17-oxa-D-homo-A-norandrost-3-eno-2,16-diona sustituida indicada.



Ejemplo	Reaccionante: 16-ceto-17 α -hidroxi-A-norprogesterona sustituida	Producto: 16-ceto-17 α β -acetil-17-oxa-D-homo-A-norandrost-3-eno-2,16-diona sustituida
	27 6-deshidro	6-deshidro
5	28 21-hidroxi	21-hidroxi
	29 6 α -metilo	6 α -metilo
	30 6 β -cloro	6 β -cloro
	31 6 α -fluoro	6 α -fluoro
	32 9 α -fluoro-11 β -hidroxi	9 α -fluoro-11 β -hidroxi
10	33 9 α -fluoro-11-ceto	9 α -fluoro-11-ceto
	34 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-6-deshidro	9 α -fluoro-11 β -hidroxi-6-deshidro
	35 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi	6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi
	36 9 α -fluoro-11-ceto-21-hidroxi	9 α -fluoro-11-ceto-21-hidroxi
15	37 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi	9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi
	38 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi	9 α ,21 α -difluoro-11 β -hidroxi
	39 19-nor	19-nor
	40 19-nor-21-hidroxi	19-nor-21-hidroxi
20	41 6 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi	6 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi
	42 6 β -fluoro-11 β ,21-dihidroxi	6 β -fluoro-11 β ,21-dihidroxi
	43 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi	6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 30 de Agosto de 1.965, bajo el número 483.783, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

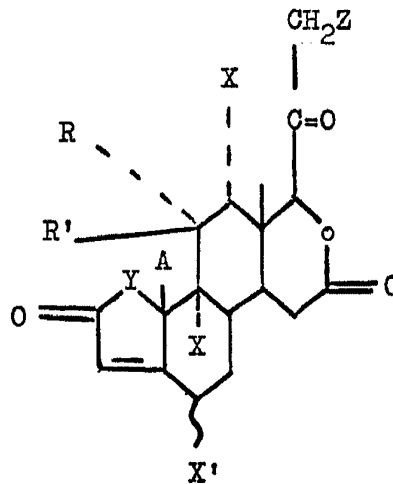


N O T A

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

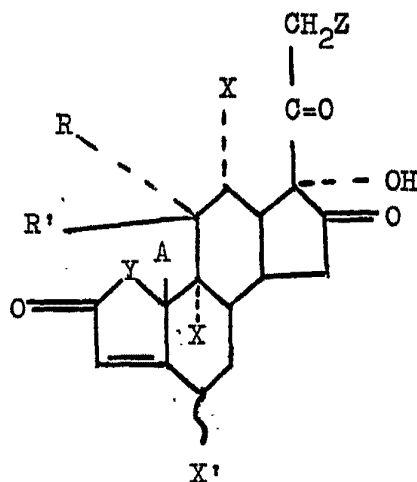
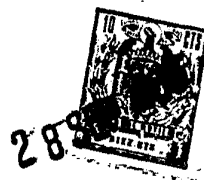
5

1.- Procedimiento para preparar un esteroide de fórmula:



10

y sus derivados 6,7-deshidro, donde Y es metileno, etileno o vinileno; A es hidrógeno o metilo; R es hidrógeno, R' es hidrógeno o hidroxilo, y R y R' juntas son oxo; cada una de las X es hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior, siendo al menos una de las X hidrógeno o alcoholo inferior; X' es hidrógeno, alcoholo inferior o halógeno; y Z es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o aciloxi, caracterizado por someter a interacción un compuesto de fórmula:



y sus derivados 6,7-deshidro, donde Y, A, R, R', X, X' y Z son tal como se han definido antes, con una base fuerte.

2.- Procedimiento caracterizado por hacer reaccionar 16-ceto-17 α -hidroxiprogesterona con un hidróxi
5 do de metal alcalino o alcóxido metálico, y recuperar 17 α β -acetil-17-oxa-D-homo-androst-4-eno-3,16-diona.

3.- Procedimiento caracterizado por hacer reaccionar 16-ceto-17 α -hidroxi-A-norprogesterona con un
10 hidróxido de metal alcalino o alcóxido metálico, y recuperar 17 α β -acetil-17-oxa-D-homo-A-norandrost-3-eno-2,16-diona.

4.- Procedimiento para preparar un esteroide.

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