

Case 2

144093

MEMORIA DESCRIPTIVA

Compañía limitada: N. V. ORGANON.- OSS (Holanda).



144093

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

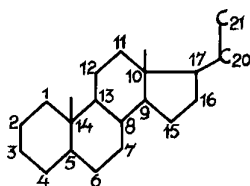
para "Un procedimiento para preparar derivados saturados
y no saturados de la pregnan-3-ol-20-ona" - - - - -

a favor de la Compañía limitada: N. V. ORGANON, de nacio-
nalidad y residencia holandesas.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Hasta ahora las combinaciones que contienen el
esqueleto pregnan o pregnen (para la numeración véase
la fórmula I) se han aislado de productos naturales o
han sido obtenidas por desdoblamiento de materias de
5 elevado peso molecular. Hasta ahora no se ha realizado
en absoluto la preparación de aquellas combinaciones que
en la posición 21 están substituídas con halógeno u oxí-
geno, verbigracia hidroxilo.

10



I

15

Se ha descubierto ahora que partiendo de ácidos
3-oxi-eticolánicos, alocolánicos o colánicos, así como



- 2 -

de productos de sustitución saturados o no saturados de dichos ácidos, que especialmente pueden todavía contener más oxígeno combinado en forma de hidroxilo, de éter o de
20 óxido, es posible llegar a obtener valiosos derivados de la pregnan-3-ol-20-ona, diversamente substituídos en la posición 21, si dichos ácidos, en los que los grupos hidroxilos libres están protegidos en el sistema cíclico (por ejemplo por acilación o eterificación), se transforman,
25 del modo en sí mismo conocido, en los haluros de ácido y estos últimos se tratan, igualmente del modo en sí mismo conocido (véase Arndt, Eister, Partale: Ber. Deutsch. Chem. Ges. 60, 1364, 1927), con diazometano. Según como se haga actuar el diazometano se originan, en consonancia con las sucesivas reacciones en sí mismas conocidas
30 (véase Zusammenstellung B. Eistert: Ber. Deutsch. Chem. Ges. 69, 1074, 1936), derivados de la pregnan-3-ol-20-ona halogenados en 21 o bien aquellos derivados que llevan el diazogruppo en la posición 21. Estos últimos pueden transformarse múltiplemente. Así, el diazogruppo, en ciertos
35 casos después de la previa saponificación alcalina de los grupos aciloxi existentes en el sistema cíclico, por la acción de ácidos hidrácidos halogenados puede transformarse en el derivado de la pregnan-3-ol-20-ona halogenado en
40 21. Por la acción de ácidos inorgánicos oxácidos, o de sulfácidos orgánicos, sobre las diazoquetonas se obtienen derivados de la pregnenolona que llevan un oxigrupo libre en la posición 21, y por último por la acción de ácidos carboxílicos orgánicos se obtienen aquellos derivados que tie-

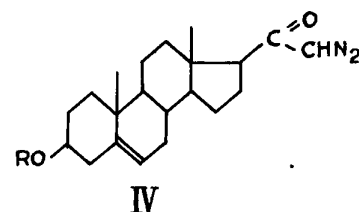
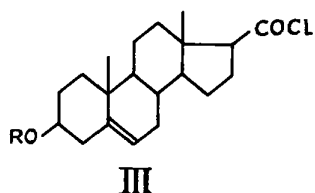
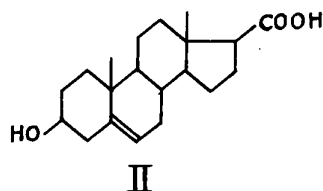


45 nen un grupo aciloxi en la posición 21. Además pueden
eterificarse, en varias fases, con radicales alquílicos
adecuados y en ciertos casos fácilmente desdoblables,
grupos hidroxilo eventualmente libres. También pueden
transformarse en hidroxilos, por saponificación ácida,
50 grupos aciloxi existentes en el sistema cíclico o en la
cadena lateral, o bien grupos etéricos fácilmente des-
doblables. Por una adecuada combinación de las posibili-
dades existentes no solamente pueden prepararse los im-
portantes derivados saturados y no saturados de la polioxi-
55 -pregnanona sino también especialmente productos parcial-
mente acilados o eterificados, con lo cual es posible obte-
ner aquellos derivados que llevan un grupo hidroxilo li-
bre en la cadena lateral mientras los hidroxilos existentes
en el sistema cíclico están total o parcialmente libres, o
60 viceversa aquellos derivados con hidroxilo protegido en la
cadena lateral y uno o varios hidroxilos libres en el sis-
tema cíclico. Tales derivados de la pregnanolona acilados
y parcialmente acilados también pueden prepararse partien-
do de los derivados de la pregnanolona halogenados en 21,
65 calentando al efecto estos derivados con las sales de áci-
dos orgánicos o de ácidos débiles inorgánicos.

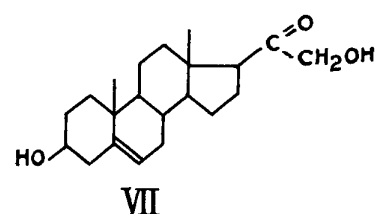
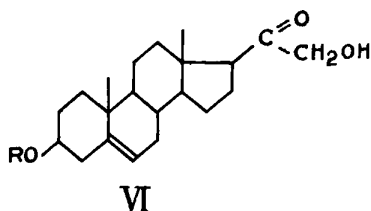
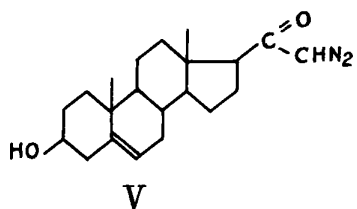
Para mayor claridad aplicaremos el procedimiento
a un ejemplo lo más sencillo posible y determinado, for-
mulando algunas de las numerosas posibilidades de trans-
70 formación, es a saber partiendo del ácido 3-oxi-etio-
-colénico-5 (fórmula II). Este ácido, o sus derivados
acilados o eterificados en el hidroxilo, pueden prepa-
rarse verbigracia partiendo de la stigmasterina o de la

colesterina.

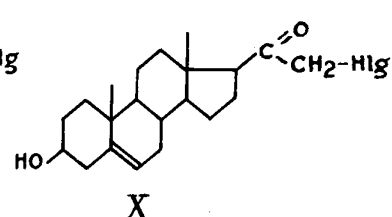
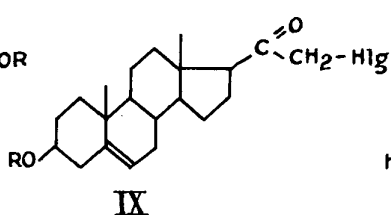
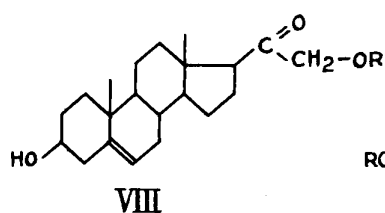
75



80



85



90

Para el caso en que se tenga el oxiácido libre (Fórmula II), primeramente se protege por acilación o esterificación el oxigrupo y después se transforma en el halogenuro (fórmula III). De este último, por la acción del diazometano, se obtiene la diazoquetona (fórmula IV) o directamente la cetonona halogenada (fórmula IX), según que desde el principio se haya empleado un exceso de diazometano o éste se haya hecho actuar lentamente sobre el cloruro de ácido. Por la hidrólisis alcalina cuidada de la diazoquetona (IV) se obtiene la oxi-diazoquetona libre (V) en el caso de que el grupo hidroxilo esté aci-

95

100



lado y no esterificado. Si se tratara la diazoquetona (IV) con ácidos inorgánicos oxácidos acuosos o con sulfoácidos orgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido toluensulfónico, etc., en ciertos casos con adición de diluyentes, se origina el derivado VI con oxigrupo libre en la cadena lateral y con oxigrupo protegido en el anillo. Si por el contrario se trata con ácidos orgánicos la oxidiazo-quetona (V), convenientemente con exclusión de agua y a temperaturas de 60-120° aproximadamente, se forman derivados de la fórmula (VIII) en los que el hidroxilo está libre en el anillo y en cambio el hidroxilo de la cadena lateral está acilado. Partiendo de (VI) y por eterificación, por ejemplo con cloruro de trifenilmetilo y por subsiguiente saponificación alcalina, se obtienen combinaciones análogas en las que el grupo hidroxilo de la cadena lateral está eterificado, mientras que el grupo hidroxilo del anillo está libre. La combinación (VII) con grupos hidroxilo libres en ambas partes se obtiene ya sea partiendo de (V) con ácidos oxácidos acuosos o bien de (VI) por hidrólisis ácida, y también se origina directamente partiendo de (IV) por un tratamiento prolongado en caliente de (IV) con ácido sulfúrico acuoso, etc., en ciertos casos con adición de diluyentes. Tratando (IV) con ácidos orgánicos pueden obtenerse diacilderivados con dos radicales acílicos iguales o distintos, y resulten combinaciones análogas por acilación de (VI), (VII) u (VIII). Tratando (IV) con hidrógeno halogenado se obtienen quetonas halogenadas (IX) con grupo hidroxilo protegi-



130 do. En caso de que este grupo hidroxilo esté acilado o esterificado con radicales alquílicos fácilmente desdoblables puede obtenerse con aquélla la oxiquetona halogenada (X) por hidrólisis ácida. Esta última también puede obtenerse fácilmente a partir de (V) con hidrógeno
135 halogenado. Las citadas reacciones, excepto la hidrólisis alcalina, también pueden efectuarse después de saturar con bromo el doble enlace. Todas ellas pueden efectuarse en presencia de diluyentes.

Pueden efectuarse reacciones sucesivas completamente
140 análogas verbigracia con el conocido ácido 3-oxi-etio-olcolánico (Delmer, Werder, Honigmann, Heyns: Ber. Deutsch. Chem. Ges. 68, 1814, 1935), así como con otros productos de sustitución de la serie de los ácidos etio-colánico o etio-colénico, que están substituídos en la posición 3 ademas
145 más de estarlo en el sistema cíclico, especialmente con oxígeno en el enlace hidroxílico, aciloxílico, etérico u oxídico.

Los derivados originados de la pregnanolona substituídos en 21 son en su mayoría combinaciones bien cristalizadas. Con tal que el substituyente en la posición 21
150 sea un halógeno, un grupo oxi o un grupo aciloxi, son muy sensibles a los álcalis y reducen rápidamente en frío la solución alcalina argéntica.

Ejemplos de ejecución:

155 Para mayor sencillez, los ejemplos de ejecución se refieren al caso anteriormente formulado.

EJEMPLO 1

Obtención de la diazoquetona.



El ácido 3-oxicolénico-5, o su derivado acilado o
160 eterificado en el oxigrupo, necesario como materia prima,
permiten obtener, por desdoblamiento por oxidación, el
ácido 3-oxi-bis-nor-colénico (Fernzholz; Liebigs Annalen
507, 128, 1933) pasando por diversos productos interme-
dios. El oxiácido libre forma cristales incoloros que
165 funden con descomposición a 280-288° correg., de modo algo
distinto según la velocidad de la calefacción, y su és-
ter metílico forma agujas por cristalización en metanol,
que funden a 180° correg. El ácido acetilado funde a 240-
242° correg., y su éster metílico lo hace a 153-154° correg.

170 1 gramo de ácido 3-acetoxi-etio-colénico se calien-
ta a la ebullición con refrigerante de reflujo, durante 3
horas, con 5 centímetros cúbicos de benzol y 5 gramos de
cloruro de tionilo purísimo. Se evapora evitando el acce-
so de la humedad, con lo cual el cloruro cristaliza rápi-
175 damente. El producto, coloreado débilmente de amarillo, no
tiene punto de fusión propiamente dicho sino que se des-
compone de manera distinta según la velocidad de la cale-
facción. A veces puede observarse un punto de fusión a
160° con resolidificación y eventualmente una nueva fusión,
180 por encima de 300°, de la masa descompuesta. El cloruro se
disuelve en 80 centímetros cúbicos de éter seco, y a 10° se
vierte en la solución etérica seca de 1 - 1,5 gramos apro-
ximadamente de diazometano. Se deja la mezcla durante al-
gunas horas a 0°, después durante otras 6 horas a la tem-
185 peratura del ambiente, muy concentrada, y se añade éter de



petróleo hasta que se produzca un enturbiamiento. La diazoquetona cristaliza. De las aguas madres se obtienen nuevas cantidades de una manera análoga. En total se obtienen 0,7 gramos de producto puro en forma de hojuelas débilmente amarillentas, de punto de fusión próximo a los 150° y que se descomponen rápidamente de manera algo distinta según la temperatura de calefacción.

Para preparar la 21-diazo-pregn-5-en-3-ol-20-ona libre, se pone 1 gramo del acetato anterior en suspensión en 30 centímetros cúbicos de metanol y se añaden luego 16 centímetros cúbicos de una solución al 5 por ciento de hidróxido potásico en metanol, dejando la mezcla en reposo a la temperatura del ambiente durante 6 horas y removiéndola amenudo. Los cristales se disuelven en el transcurso de media hora aproximadamente. Después de añadir una poca agua se concentra fuertemente en el vacío, con lo cual cristaliza la oxi-diazoquetona. Se filtra por aspiración en el vacío, se lava con agua, se seca en el vacío y puede hacerse recristalizar en una mezcla de éter-éter de petróleo, obteniéndose así en forma de gránulos ligeramente amarillentos y brillantes, que funden a 144° descomponiéndose rápidamente; si se calienta lentamente puede rebajarse en algunos grados el punto de fusión. El rendimiento es casi cuantitativo. El producto produce un precipitado con la digitonina disuelta en alcohol de 80-90°, a diferencia de la diazoquetona acetilada.

EJEMPLO 2

Obtención de la cetona halogenada.



0,2 gramos de acetato de 21-diazo-pregn-5-en-3-ol-
215 -20-ona se ponen en suspensión o se disuelven en éter y
se añade ácido clorhídrico etérico seco hasta que cese el
desprendimiento tumultuoso de gases. Después se evaporan
completamente en el vacío el éter y el ácido clorhídrico
en exceso, y se hace cristalizar en el éter con adición de
220 éter de petróleo y después en el alcohol, obteniéndose así
el acetato de 21-cloro-pregn-5-en-3-ol-20-ona en forma de
agujas incoloras de punto de fusión 157-158º correg. y de
composición $C_{25}H_{33}O_3Cl$. El rendimiento es de 0,15 gramos
de producto purísimo. Se obtiene el mismo producto dejando
225 caer gota a gota, a la temperatura del ambiente y convenientemente
agitando, una solución de diazometano sobre una solución
etérica de cloruro de ácido acetoxi-etiocolénico.

Para preparar la 21-cloro-pregn-5-en-3-ol-20-ona con
oxigrupo libre, se calientan a la ebullición 0,1 gramos de la
230 cloroquetona acetilada con 2 centímetros cúbicos de alcohol
en presencia de 0,15 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico
acuoso concentrado, durante 1 hora y con refrigerante de
reflujo, se evapora luego en el vacío y se hace cristali-
zar en una mezcla de éter-éter de petróleo o en una pequeña
235 cantidad de alcohol. De este último se obtienen agujas inco-
loras de punto de fusión 162-164º correg. y de composición
 $C_{21}H_{31}O_2Cl$. Se obtiene la misma cloroquetona si se trata con
ácido clorhídrico la 21-diazo-pregnan-olona (ejemplo 1). A
diferencia de la cloroquetona acetilada, la combinación preci-
240 pita con la digitonina. La solución alcalina argéntica es rá-
pidamente ennegrecida a la temperatura ordinaria por ambas



cloroquetonas.

EJEMPLO 3

Obtención de la oxiquetona con grupo hidroxilo libre en la cadena lateral.

0,15 gramos de acetoxi-diazoquetona (ejemplo 1) se disuelven en 2 centímetros cúbicos de dioxano, se añaden 1,5 centímetros cúbicos de ácido sulfúrico doble normal y se hace cesar calentando ligeramente a unos 40°, el desprendimiento de gases que pronto comienza a producirse. Se diluye con agua, se agita con éter, se lava con agua de sosa la solución etérea, se seca y se evapora a sequedad en el vacío. Para purificar el producto puede sublimarse en el vacío y hacerlo recristalizar por concentración de su solución etérea. El acetato de 21-oxi-pregn-5-en-3-ol-20-ona se obtiene así en cristales incoloros que a pesar de su composición exacta $C_{23}H_{34}O_4$ generalmente no se funden de un modo limpio a unos 150-155°. Con facilidad y visiblemente absorben el agua, reducen fuertemente la solución alcalina de plata y no precipitan con la digitonina.

Para obtener la dioxiquetona libre, se disuelven 0,1 gramos del anterior monoacetato en 2 centímetros cúbicos de metanol y se calienta a la ebullición con 2 centímetros cúbicos de agua y 0,15 centímetros cúbicos de ácido clorhídrico concentrado, durante 1 hora y con refrigerante de reflujo. Después se evapora a sequedad en el vacío, se precipita con agua en su disolución en una poca acetona para purificarla, eventualmente se sublima con alto grado de vacío y se hace recristalizar concentrando su so-



270 lución en una mezcla de acetona-éter. La 21-oxi-pregn-5-en-
-3-ol-20-ona se obtiene en hojuelas incoloras que pueden
estar agrupadas en drusas y que posiblemente contienen cris-
tales de disolvente; a pesar de su composición exacta
 $C_{31}H_{52}O_3$, el punto de fusión es generalmente algo impreciso
275 a 155-160° correg. y a veces puede observarse todavía un
segundo punto de fusión. Partiendo de la oxi-diazoquetona
(ejemplo 1, b), se obtiene con ácido sulfúrico acuoso la
misma combinación. Esta última reduce la solución alcalina
de plata y precipita con la digitonina.

280

EJEMPLO 4

Obtención de la oxiquetona parcialmente acilada con
hidroxilo libre en el anillo.

a) 0,2 gramos de 21-diazo-pregn-5-en-3-ol-20-ona
(ejemplo 1, b) se calientan a 95°, por espacio de unos 30
285 minutos, con 2 centímetros cúbicos de ácido acético glacial
purísimo, después de lo cual queda terminado el desprendi-
miento de gases. Una vez fría, parte de la acetoxi-quetona
cristaliza en forma de bellas agujas. Se filtra por aspira-
ción en el vacío y se lava con una mezcla de éter-pentano.
290 De las aguas madres se obtiene análogamente el resto de pro-
ducto por concentración en el vacío. El rendimiento es de
0,21 gramos. Las agujas contienen cristales de disolvente, se
vuelven opacas al calentarlas a unos 80° y funden a 180-182°
correg. Después de secas tienen por composición $C_{23}H_{34}O_4$.
295 precipitan con la digitonina y reducen la solución alcalina
de plata. Puede obtenerse la misma combinación calentando la
21-cloro-pregmolona (ejemplo 2, b) con acetato potásico disuel-



to en alcohol o en ácido acético glacial, o bien con acetato
de plomo en presencia de dioxano, pero esto no tiene ven-
300 taja alguna.

b) 0,1 gramos de 21-diazo-pregnenolona se disuelven
en 0,5 centímetros cúbicos de dioxano seco calentando li-
geramente, se añaden 0,25 gramos de ácido benzoico y se ca-
lienta poco a poco a unos 110-120°, hasta que cese el des-
305 prendimiento de gases; lo que requiere unos 25 minutos. Para
purificar el producto se disuelve en éter, se lava con agua
y solución de sosa, se seca y se evapora, al final en el va-
cío. El residuo se hace cristalizar en metanol, y por con-
centración de su solución en una mezcla de acetona-metanol se
310 obtiene en forma de agregados esféricos que al principio se
funden de un modo poco preciso hacia los 140°, pronto se
resolidifican en forma de gránulos brillantes y vuelven a
fundirse a 171-172°. La composición corresponde a la 21-
-benzoil-oxi-pregn-5-en-3-ol-20-ona.

315

EJEMPLO 5

Derivados parcialmente esterificados en la cadena late-
ral.

0,1 gramos de acetato de 21-oxi-pregnenolona (ejem-
plo 3, a) se disuelven en 0,25 centímetros cúbicos de piri-
320 dina, y a 0° la solución se mezcla con la solución de 75 mi-
lígramos de cloruro de trifenilmetilo en 0,25 centímetros cú-
bicos de benzol, se deja en reposo, primeramente a 0° duran-
te 1 hora y después durante dos días a la temperatura del
ambiente. A continuación se vierte la mezcla en agua de sosa,
325 se agita con éter, se lava con agua la solución etérea, se



- 13 -

seca, se evapora y se eliminan los restos de piridina calentando ligeramente en el vacío. La combinación tritílica queda en forma de jurebe espeso que contiene poco trifenilcarbinol, y en esta forma puede seguir elaborándose.

330 Para saponificar el grupo acetilo, se disuelve en metanol, se añade un exceso de lejía de potasa metilalcohólica y se deja en reposo a la temperatura del ambiente por espacio de algunas horas. Después de añadir agua se agita con éter, la solución etérica se lava con agua, se
335 seca y se evapora. La combinación tritílica con el grupo hidroxilo libre en la posición 3 queda en forma de una resina casi incolora, ligeramente impurificada con un poco de trifenilcarbinol pero que sin embargo puede utilizarse en este estado para subsiguientes transformaciones, por
340 ejemplo para oxidar el grupo hidroxilo en grupo quetónico (véase la siguiente solicitud de patente a nombre de la misma casa recurrente). La combinación reduce apenas en frío la solución alcalina de plata o lo hace con extraordinaria lentitud.

345 Las combinaciones obtenidas según el procedimiento de la invención sirven especialmente para preparar medicamentos o como productos intermedios para los mismos.

N O T A

350 Por la patente de invención a que se refiere la presente memoria descriptiva se REIVINDICA:

1.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento para preparar derivados saturados y no saturados de la pregnan-3-ol-20-one que llevan en la posición



21 un diazogrupo, halógeno o un radical oxigenado monova-
355 lente y que además pueden estar substituídos en el siste-
ma cíclico, especialmente también con oxígeno hidroxílico,
aciloxílico, etérico u oxílico, el cual procedimiento está
caracterizado por el hecho de que los derivados saturados
o no saturados del ácido 3-oxi-etic-colánico o los deriva-
360 dos del mismo substituídos en el sistema cíclico, cuyos
grupos hidroxílicos en el anillo están protegidos por eteri-
ficación o acilación, se transforman en los halogenuros de
ácido, éstos se hacen actuar sobre un exceso de solución
de diazometano y las 21-diazoquetonas originadas, en ciertos
365 casos después de la previa saponificación alcalina, se some-
ten a la acción de ácidos inorgánicos oxácidos acuosos o de
sulfuácidos orgánicos, ácidos hidrácidos halogenados o áci-
dos carboxílicos orgánicos; o bien á los citados halogenu-
ros de ácido se añade lentamente diazometano, y los produc-
370 tos originados en ciertos casos se someten a una saponifica-
ción ácida, o a una saponificación alcalina después de la
eterificación en el caso de la 21-oxiquetona, y en el caso de
la 21-quetona halogenada en ciertos casos se reemplaza el áto-
mo de halógeno por un radical oxigenado monovalente.

375 2.- La propiedad y la explotación exclusiva de un
procedimiento según la reivindicación 1 para preparar de-
rivados parcialmente acilados de la polioxi-pregnanona con
oxigrupos acilados en la posición 21 y por lo menos con un
grupo hidroxilo libre en el anillo, caracterizado por el
380 hecho de que la 21-diazoquetona con por lo menos un grupo
hidroxilo acilado en el sistema cíclico se saponifica con



álcali y después se calienta con ácidos carboxílicos orgánicos, eventualmente en presencia de diluyentes, a temperaturas de 40-120° aproximadamente, hasta que cese el desprendimiento de gases.

385 3.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento según la reivindicación 1 para preparar derivados de la polioxi-pregnanona parcialmente acilados en la cadena lateral, con por lo menos un grupo hidroxilo libre en el anillo y con oxigrupo acilado en la posición 21, caracterizado por el hecho de que los derivados de la 21-halogen-
390 -pregnanona con por lo menos un oxigrupo libre en el anillo se calientan con sales de ácidos carboxílicos orgánicos, en ciertos casos en presencia de diluyentes.

395 4.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento según la reivindicación 1 para preparar derivados de la polioxi-pregnanona esterificados en la posición 21 y por lo menos con un grupo hidroxilo libre en el anillo, caracterizado por el hecho de que la 21-diazoquetona con por lo menos un oxigrupo acilado en el anillo se transforma en la correspondiente 21-oxiquetona con ácidos inorgánicos oxácidos o con sulfácidos orgánicos, dicha 21-oxiquetona se esterifica en el oxigrupo 21 por doble reacción con medios alcoholantes, preferentemente con un radical alquílico fácilmente desdoblable, y la 21-alcoxiquetona se somete
400 a una saponificación alcalina.
405

5.- La propiedad y la explotación exclusiva del objeto de la patente, sean cuales fueren las circunstancias que concurren con su esencialidad definida en las anteriores



- 16 -

reivindicaciones, cual objeto es:

"Un procedimiento para preparar derivados saturados y no saturados de la pregnan-3-ol-20-ona".

Barcelona, El de Marzo de 1933.

P. p. de la Compañía limitada: W. V. ORGANON,

W. V. Organon