

144158

MEMORIA DESCRIPTIVA

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



PATENTE DE INVENCION
por 20 años

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

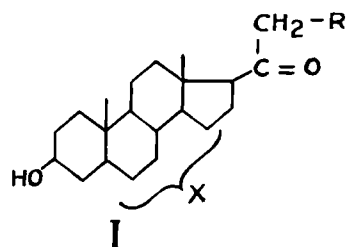
a favor de la Compañía limitada: N. V. ORGANOON, de nacionalidad y residencia holandesas.

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la solicitud de patente de invención presentada en 21 de marzo de 1938 a nombre de la misma casa recurrente se describió un procedimiento para preparar derivados saturados y no saturados de la pregnan-3-ol-20-
5 -ona que están substituídos en la posición 21 con un diazogrupo, con halógeno o con un radical oxigenado monovalente y que en el sistema cíclico pueden contener todavía otros substituyentes, especialmente oxígeno con diversas clases de enlaces. En la misma se indicó también de
10 una manera especial cómo pueden obtenerse tales derivados de este grupo que por lo menos contienen un grupo hidroxilo libre en la posición 3 del sistema cíclico pero que en la cadena lateral contienen un grupo hidroxilo protegido por acilación o eterificación, en ciertos casos



15 con un alquilo fácilmente desdoblable, o un halógeno, y a los que corresponde por tanto la fórmula general I



R = Halógeno, -O-acilo u -O-alquilo

X significa que en el sistema cíclico pueden encontrarse otros sustituyentes, especialmente radicales oxigenados y dobles enlaces.

Se ha descubierto ahora que estos últimos por una oxidación cuidada, verbigracia con ácido crómico, pueden transformarse en los correspondientes derivados, saturados o no saturados, substituídos en la posición 21, de la pregnan-3,20-diona, con lo cual los grupos hidroxilo libres que en la fórmula I se encuentran en la posición 3 y los demás grupos hidroxilo existentes en el sistema cíclico se transforman en grupos quetónicos. Esta clase de oxidaciones han sido repetidas veces descritas para los derivados no substituídos en la posición 21 de la pregnan-3,20-diona. Sin embargo, no podía preverse que pudiesen también efectuarse en los derivados substituídos en la posición 21 con halógeno o radicales oxigenados, sin descomposición de la sensible cadena lateral, puesto que estas combinaciones son extraordinariamente sensibles a muchos oxidantes y por ejemplo ya son oxidadas rápidamente en frío, en la cadena lateral, por la solución amoniacal de óxido argéntico.

Hay que tener especialmente precaución cuando en el sistema cíclico hay dobles enlaces, sobre todo en la posición 5, porque entonces la oxidación sigue fácilmente caminos secundarios. En este caso es conveniente proteger tran-



sitoriamente, de un modo en sí mismo conocido, verbigracia fijando halógeno, los dobles enlaces y volver a desdoblar, mediante reductores, estos grupos después de efectuada la oxidación, con lo cual los dobles enlaces son regenerados en su primitiva posición o pueden también desplazarse. Esta forma de ejecución es sin embargo indicada únicamente para las combinaciones que llevan un grupo hidroxilo protegido en la posición 21. Si en esta posición hay halógeno ya no es practicable, porque al eliminar el átomo de halógeno situado en el anillo el halógeno que se encuentra en la cadena lateral da lugar a otras reacciones. Para el caso en que se trate de derivados no saturados de la pregnen-3-ol-20-ona sencillamente con doble enlace en la posición 5, la reacción puede lograrse sin embargo de la siguiente manera, con transformación simultánea del halógeno situado en la posición 21 en un grupo oxi o aciloxi: Se fija halógeno, se oxida y después se calienta con sales de ácidos orgánicos o de ácidos débiles inorgánicos, hasta que el halógeno de la cadena lateral quede substituído por un grupo aciloxilo o hidroxilo, al mismo tiempo de lo cual se separa del sistema cíclico un mol de hidrógeno halogenado con formación de una cetona halogenada no saturada. Después el halógeno que se encuentra en la posición 6 puede eliminarse por reducción. Sin embargo, esta modificación no tiene ventaja alguna cuando se quiere llegar a poliquetonas substituídas con oxígeno en la posición 21, y entonces es más conveniente partir, desde el principio, de derivados con hidroxilo protegido en la cadena lateral. En cambio, en los representantes saturados el

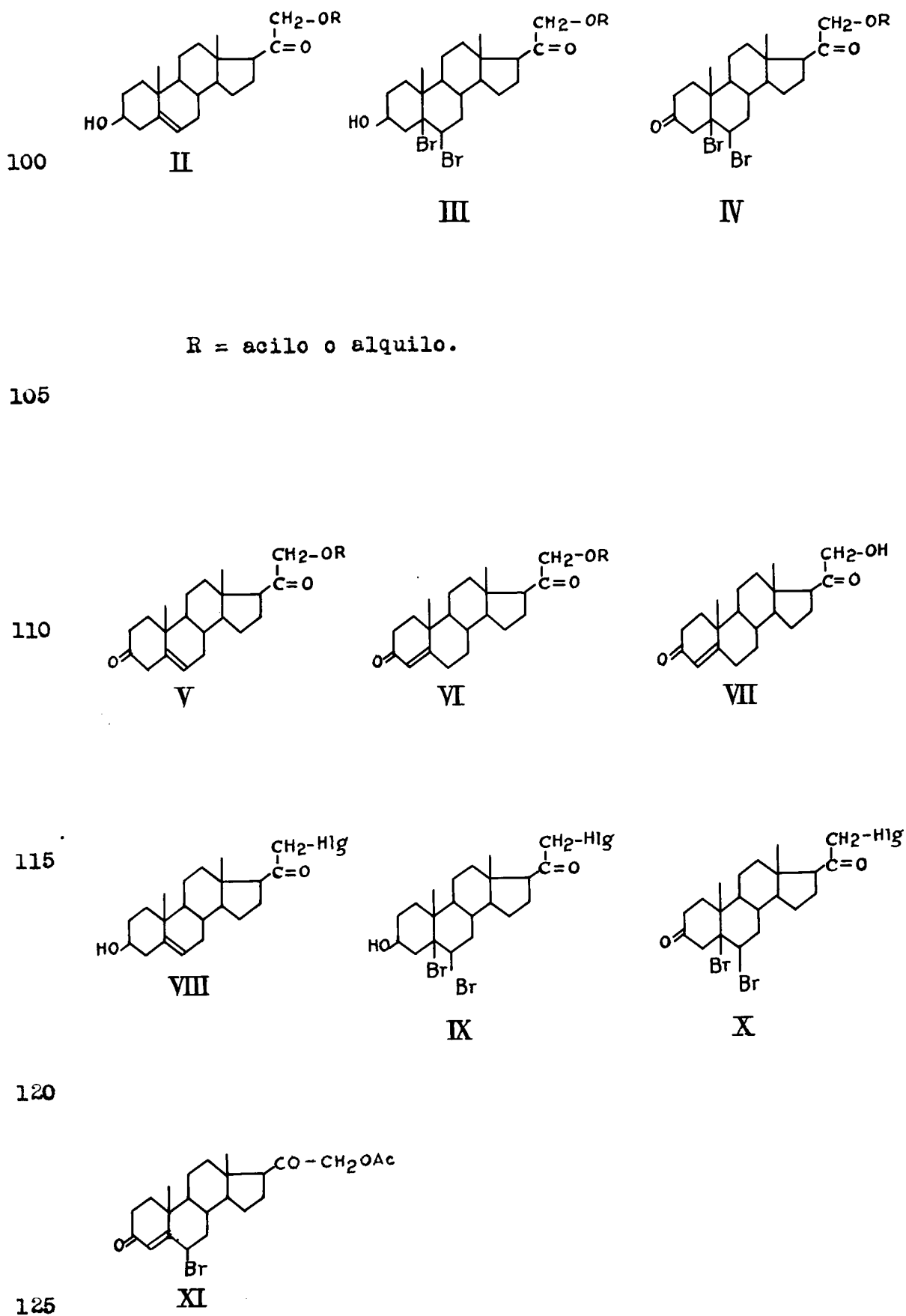


70 cambio de los átomos de halógeno que se encuentran en la
posición 21 por grupos hidroxilo o por grupos hidroxilo
protegidos no ofrece dificultad alguna.

Las poliquetonas con oxigrupo libre en la posi-
ción 21 se obtienen por saponificación de las correspon-
75 dientes combinaciones con grupos hidroxilo en la posición
21, acilados o protegidos por eterificación con alquilo
fácilmente desdoblables, y también por hidrólisis o alcho-
lisis, evitando para ello los medios alcalinos enérgicos.
Sin embargo, en la mayor parte de casos pueden emplearse
80 ácidos fuertes. Las 21-oxi-quetonas también pueden preparar-
se partiendo de las 21-halogen-polioxi-quetonas por la
acción de sales de ácidos orgánicos o de ácidos inorgáni-
cos débiles en presencia de agua o de alcoholes. Por las
razones anteriormente expuestas, esta forma de prepara-
ción entra sin embargo solamente en consideración prin-
cipalmente para los representantes saturados. El oxigru-
po situado en la posición 21 puede también posteriormente
85 transformarse de nuevo en éster y éter.

Convenientemente todas las transformaciones men-
90 cionadas pueden efectuarse en presencia de disolventes
o diluyentes. Además, no es necesario aislar las combi-
naciones que se forman como productos intermedios.

El procedimiento se explica, mediante fórmulas,
aplicado a un ejemplo lo más sencillo posible, relativo
95 a la preparación de la pregn.-4-en-3.20-diona substituí-
da en la posición 21. Para las combinaciones formuladas
se dan anexos ejemplos de ejecución.





Por ejemplo se parte de la 21-acetoxi-pregn-5-en-3-ol-20-ona (fórmula II, R = acetilo), se fija bromo, y el dibromuro originado (III) se trata con oxidantes, verbigracia ácido crómico, con lo cual se origina la dibromoquetona (IV). Esta última da con reductores la cetona no saturada (V), la cual, por ejemplo por la acción de ácidos y con desplazamiento del doble enlace, se transforma en la cetona no saturada isómera (VI). De esta última se obtiene por saponificación la oxi-diquetona libre (VII).

La transformación factible a partir de las cetonas halogenadas en 21 está representada por las fórmulas (VIII) y siguientes. Después de saturar con bromo el doble enlace pasando a (IX) se oxida para pasar a (X), y esta última combinación tratada con acetato sódico, etc. da el éster de la bromoquetona no saturada de fórmula probable (XI). En ésta puede eliminarse el átomo de bromo mediante reductores, originándose así la diquetona (VI, R = acilo).

Análogamente pueden transformarse en las correspondientes poliquetonas los derivados pregnan con más de un oxigrupo libre en el sistema cíclico y con halógeno o grupos hidroxilo protegidos en la posición 21.

Las combinaciones obtenidas se emplean para preparar medicamentos.

EJEMPLO I.

1 gramo de 21-acetoxi-preg-5-en-3-ol-20-ona (cris-tales de punto de fusión 180-182º correg) se disuelve en



4 centímetros cúbicos de cloroformo, y a 0º se añade
155 una solución de 0,45 gramos de bromo en cloroformo, con
lo cual solamente las últimas gotas producen una colo-
ración amarilla persistente. Se evapora poco después en
el vacío a la temperatura del ambiente, se disuelve el
residuo en poco ácido acético glacial, se añade una so-
160 lución de 0,75 gramos de trióxido de cromo en 30 centí-
metros cúbicos de ácido acético glacial y se deja en
reposo a la temperatura del ambiente por espacio de 12
horas. A continuación se vierte en agua y se agita con
éter la bromoquetona precipitada. La solución etérica
165 se lava con una poca agua, se seca rápidamente, se le
agregan 2 gramos de polvo de cinc y 1 gramo de acetato
sódico anhidro, se destila el éter por calentamiento
en un baño a 60º, agitando, y el residuo se calienta to-
davía durante 30 minutos a la misma temperatura, agi-
170 tando amenudo y en todos los casos hasta que una mues-
tra vertida en agua y disuelta en éter no acuse la pre-
sencia de bromo. Después se disuelve en éter, se filtra,
se lava la solución con agua, se seca y se evapora. El
residuo cristalizado se calienta durante 5-10 minutos
175 con ácido acético glacial hasta que hierva ligeramente,
y después la solución se evapora hasta sequedad en el va-
cío. Para purificar los cristales pueden sublimarse con
alto grado de vacío (con una temperatura de 190º para el
baño y una presión de 0,02 milímetros se obtiene una ve-
180 locidad de destilación suficiente para pequeñas canti-
dades de materia si es suficiente la superficie de ca-



lefacción) y luego se hace cristalizar el producto en una poca acetona en presencia de éter de petróleo. Se obtienen unos 0,7 gramos de 21-acetoxi-pregn-4-en-3.20-diona pura en
185 forma de agujas incoloras, que al calentarlas hacia unos 60° se vuelven opacas y funden a 158-160° correg. Después de bien secas tienen por composición $C_{23}H_{32}O_4$. La solución alcohólica o metilalcohólica reduce rápidamente la solución alcalina de plata a la temperatura del ambiente, y en el
190 espectro de absorción acusa, en la región del ultravioletado, las típicas bandas de las cetonas no saturadas $\alpha - \beta -$, a unos 240 m μ . La combinación se disuelve bien en el ácido acético glacial, alcohol, metanol, benzol, dioxano y acetona, en cantidad considerable en el éter y muy difícilmen-
195 te en el éter de petróleo y el agua.

En la reducción con cinc puede calentarse más fuertemente desde el principio, siendo por tanto obvio el subsiguiente calentamiento con ácido acético glacial para desplazar el doble enlace. Naturalmente que también pueden em-
200 plearse otros reductores; así por ejemplo es bien factible la eliminación del bromo calentando durante una hora con un exceso de yoduro sódico disuelto en ácido acético glacial, con lo cual se origina la misma substancia. Si como disolvente se emplea el alcohol, parte del acetilo que se encuentra en la posición 21 fácilmente se saponifica con forma-
205 ción parcial del oxigrupo libre.

De una manera enteramente análoga puede prepararse el benzoato u otro éster.

EJEMPLO 2 a

210 0,2 gramos de la anterior 21-acetoxi-pregn-4-en-3.20-



-diona se disuelven en 10 centímetros cúbicos de alcohol, se añaden 10 centímetros cúbicos de agua y 1 centímetro cúbico de ácido clorhídrico concentrado y se hierve durante 40 minutos con refrigerante de reflujo. Después del enfriamiento se concentra en el vacío y a la temperatura del ambiente hasta comienzo de enturbiamiento, y se deja en reposo para que se formen cristales. Estos cristales, incoloros y bien formados, se filtran por aspiración, se lavan con alcohol muy diluido y después con agua y luego se secan al aire. De las aguas madres se obtiene el resto por concentración. Al calentarlos, los cristales de la 21-oxi-pregn-4-en-3.20-diona se vuelven opacos algo por encima de 100° y se funden a 137-139°. Después de bien secos, tienen por composición $C_{21}H_{30}O_3$. Reducen en frío la solución alcalina de plata y en el espectro de absorción acusan, en la región del ultravioletado, las "bandas de la colesteno". La solubilidad es análoga a la del acetato, pero es algo menor generalmente en los disolventes libres de hidroxilo.

215

220

225

230

235

De una mezcla de poca acetona y éter de petróleo se obtienen cristales característicos bien formados que a menudo toman la forma triangular con vértices completos o matedos. La combinación es sublimable sin descomposición cuando se calienta en pequeñas cantidades con un buen grado de vacío, obteniéndose a una temperatura de baño de unos 190° y un grado de vacío de 0,02 milímetros una suficiente velocidad de destilación, utilizable para pequeñas cantidades de materia, si es suficiente la super-



ficie de calefacción. Puede prepararse análogamente con
240 otros ésteres y volver a transformarse en éster por acila-
ción, mientras que con medios alcoilantes y con exclusión
de reacciones muy alcalinas se obtiene un éter.

EJEMPLO 2 b

A una solución de 250 miligramos de 21-acetoxi-
245 -pregn-4-en-3.20-diona en 25 centímetros cúbicos de alco-
hol metílico se añade una solución de 250 miligramos de
bicarbonato potásico en 5 centímetros cúbicos de agua, y
se deja en reposo durante 16 horas a la temperatura ordi-
naria. A continuación se concentra fuertemente en el va-
250 cío, se añade agua y se deja cristalizar. El producta, fil-
trado por aspiración y lavado con agua, se seca en el va-
cío. El punto de fusión es 133-139º correg. Después de re-
cristalizado en una mezcla de acetona y éter, el punto de
fusión es 140-143º correg. El rendimiento es de 200 milí-
255 gramos.

EJEMPLO 2 c

200 miligramos de 21-acetoxi-pregn-4-en-3.20-diona
se disuelven en caliente en 16 centímetros cúbicos de al-
cohol metílico, se añaden 4 centímetros cúbicos de una so-
260 lución acuosa al 5 % de bicarbonato potásico y se hierve
con refrigerante de reflujo durante 45 minutos en corrien-
te continua de anhídrido carbónico. Después de añadir un
poco de agua se concentra fuertemente en el vacío, con lo
cual el producto cristaliza. El producto en bruto funde a
265 133-140º correg. El rendimiento es de 170 miligramos.



EJEMPLO 3

0,3 gramos de éter 21-oxi-pregn-5-en-3-ol-20-6n-
-21-trifenilmetílico impuro se disuelven en cloroformo
y se tratan, como en el ejemplo 1, con 0,08 gramos de
270 bromo disueltos en cloroformo. Después de evaporar en el
vacío, el residuo se disuelve, sin calentar, en la canti-
dad necesaria de ácido acético glacial y se añaden 0,15
gramos de trióxido de cromo disueltos en 7 cm. cúbicos
de ácido acético glacial. Después de un reposo de 8 ho-
275 ras a la temperatura del ambiente se vierte en agua, se
extrae con éter, se lava la solución etérica con agua,
se seca sobre acetato sódico, se añaden 0,5gramos de pol-
vo de cinc, así como un poco de acetato sódico, y se eva-
pora el éter en baño maría para calentar luego el resi-
280 duo, adicionando con un poco de alcohol, durante una hora
en baño maría hirviente, con lo cual juntamente con la
eliminación del bromo se logra también desplazar el doble
enlace y desdoblar el radical trifenilmetílico. Se elimi-
na en el vacío el alcohol, se añade éter, se filtra, se la-
285 va la solución con agua y solución de sosa, se seca y se
evapora.

El residuo puede calentarse otra vez con alcohol a-
cuoso en presencia de ácido clorhídrico para lograr el com-
pleto desdoblamiento del radical trifenilmetílico, y des-
290 pués se evapora hasta sequedad en el vacío. El trifenilcar-
binol originado puede separarse por repartición entre alcohol



acuoso o metanol al 50 % y éter de petróleo. De las soluciones acuoso-alcohólicas se obtiene, como en el ejemplo 5, la 21-oxi-pregn-4-en-3.20-diona.

EJEMPLO 4

295 0,22 gramos de cloro-pregn-5-en-3-ol-20-ona (agujas incoloras de punto de fusión 162-164º correg.) se broman con 0,108 gramos de bromo disueltos en cloroformo, y después se dejan en reposo durante 14 horas a la temperatura del ambiente con 0,2 gramos de trióxido de cromo disueltos
300 en ácido acético glacial, como anteriormente. Se vierte en agua, se agita con éter, se lava la solución etérica con agua, se seca y se evapora a 50º. El residuo se calienta con 3 centímetros cúbicos de ácido acético glacial y 0,8
305 gramos de acetato sódico anhidro durante varias horas en baño maría. Después se añaden 0,5 gramos de polvo de cinc y se calienta todavía durante cosa de media hora según la calidad del polvo de cinc, pero en todos los casos hasta que una muestra vertida en agua y agitada con éter no
acuse apenas la existencia de halógeno. Se diluye con mucho éter, se filtra, se lava con agua y solución de sosa y se evapora a sequedad. Convenientemente el residuo se destila primeramente con alto grado de vacío, después de lo cual puede procederse a hacer una separación por absorción, verbigracia con óxido de aluminio activado en una mezcla de
315 benzol-éter de petróleo, y elución mediante éter en presencia de acetona. A continuación se hace cristalizar como en el ejemplo 1. Los cristales formados son idénticos a los descritos en dicho ejemplo.



Para transformar cetonas halogenadas en 21, saturadas, empleando acetato sódico disuelto en ácido acético glacial, etc., es más conveniente calentar algo más fuertemente, por ejemplo durante 3 horas a 130° y entonces las acetoxi-quetonas-21, etc., saturadas, se obtienen con el mismo grado de pureza, pero tratándose de productos dibromados es generalmente mejor no calentar demasiado fuertemente.

N O T A

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-3.20-diona que están substituídos en la posición 21 con halógeno u oxígeno con enlace sencillo y que en el sistema cíclico pueden contener todavía otros substituyentes, especialmente oxígeno con enlace quetónico, hidroxílico, aciloxílico, alcoxílico u oxídico, el cual procedimiento está caracterizado por el hecho de que derivados saturados o no saturados de la pregnan-3-ol-20-ona que están substituídos en la posición 21 con halógeno o con un grupo hidroxilo protegido por un radical acilo o alquilo y que en el sistema cíclico pueden llevar todavía otros substituyentes, especialmente oxígeno con las formas de enlace mencionadas, se someten a una oxidación cuidada, eventualmente después de saturar los dobles enlaces existentes, y, en el caso de quetonas halogenadas en



la posición 21, después de cambiar este halógeno por los grupos oxi o acetoxi, calentándolas para tal objeto con sales de ácidos carboxílicos orgánicos o de ácidos inorgánicos débiles, en ciertos casos se elimina, mediante un reductor, el halógeno contenido en el sistema cíclico, y si se desea, los hidroxilos contenidos en la posición 21 y eventualmente en el anillo, protegidos por acilación o eterificación con radicales alquílicos fácilmente desdoblables, se transforman en oxigrupos libres, sea por alcoholisis o por hidrolisis, para esterificar de nuevo estos últimos, si se desea, por la acción de medios acilantes, o eterificarlos nuevamente por la acción de medios alcoilantes.

2.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento para preparar derivados saturados de la pregnan-3-20-diona que están substituídos en la posición 21 con halógeno u oxígeno con enlace sencillo y que en el sistema cíclico pueden todavía llevar los otros substituyentes mencionados, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que los derivados saturados de la pregnan-3-ol-20-ona que están substituídos en la posición 21 con halógeno o un grupo hidroxilo protegido por radicales acílicos o alquílicos y que en el sistema cíclico pueden llevar todavía los otros substituyentes mencionados se someten a una oxidación cuidada, y, si se desea, el halógeno que se encuentra en la posición 21 se cambia por el grupo oxi o aciloxi.

3.- La propiedad y la explotación exclusiva de un

procedimiento para preparar derivados no saturados de la
 pregnan-3.20-diona que en la posición 21 están substituí-
 375 dos por oxígeno con enlace sencillo y que en el sistema cí-
 clico pueden llevar todavía los otros substituyentes men-
 cionados, según la reivindicación 1, caracterizado por el
 hecho de que los derivados no saturados de la pregnan-3-
 -ol-20-ona que en la posición 21 están substituídos con un
 380 grupo hidroxilo protegido por un radical acílico o alquíli-
 co y que en el sistema cíclico pueden todavía llevar los
 otros substituyentes mencionados, después de saturar los
 dobles enlaces con halógeno, se someten a una oxidación
 cuidada, a continuación se vuelve a eliminar el halógeno
 385 mediante un reductor, y en ciertos casos la poliquetona
 originada se somete a una saponificación para liberar oxi-
 grupos.

4.- La propiedad y la explotación exclusiva de un
 procedimiento para preparar derivados de la pregn-4-en-
 390 -3.20-diona que en la posición 21 están substituídos con
 oxígeno con enlace sencillo y que en el sistema cíclico
 pueden llevar todavía los otros substituyentes mencionados,
 según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que
 los derivados de la pregn-5-en-3-ol-20-ona que están subs-
 395 tituídos en la posición 21 con un grupo hidroxilo protegi-
 do por grupos acilo o alquilo y que en el sistema cíclico
 pueden llevar todavía los otros substituyentes mencionados,
 después de fijar halógeno en el doble enlace, se someten
 a la oxidación, hecho lo cual se elimina el halógeno por
 400 reducción, desplazando al mismo tiempo o subsiguientemente



el doble enlace a la posición 4, y en ciertos casos el producto originado se somete a una saponificación para liberar oxigrupos.

405 5.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento para preparar derivados de la pregn-4-en-
-3.20-diona que en la posición 21 llevan un grupo hidroxilo o un grupo aciloxi y que en el sistema cíclico pueden contener todavía otros substituyentes, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la 21-halógeno-pregn-5-
410 -en-3-ol-20-ona y los derivados de la misma que en el sistema cíclico pueden llevar todavía los otros substituyentes mencionados, después de saturar el doble enlace con halógeno, se someten a la oxidación, hecho lo cual por la acción de sales de ácidos carboxílicos orgánicos o de
415 ácidos inorgánicos débiles se cambia el halógeno de la cadena lateral por hidroxilo o aciloxi, y al mismo tiempo se separa hidrógeno halogenado de la posición 4-5, y si se desea se elimina mediante un reductor el halógeno todavía remanente en el anillo,

420 6.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento para preparar derivados saturados de la pregnan-3.20-diona que en la posición 21 llevan un grupo hidroxilo libre o acilado y que en el sistema cíclico pueden estar todavía substituídos, según la reivindicación 1,
425 caracterizado por el hecho de que la 21-halógeno-pregnan-3.20-diona se calienta con sales de ácidos carboxílicos orgánicos o de ácidos inorgánicos débiles.

7.- La propiedad y la explotación exclusiva de un



procedimiento para preparar derivados saturados y no saturados de la pregnan-3-20-diona con oxigrupo libre en la posición 21, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que para la saponificación los ésteres de los mismos se someten a una alcoholisis, en ciertos casos con adición de sustancias ácidas o débilmente alcalinas, o de pequeñas cantidades de sustancias fuertemente alcalinas (tales como alcoholatos u otras), en este último caso preferentemente con exclusión completa o casi completa de agua, o bien se someten a una hidrolisis ácida o débilmente alcalina.

8.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento para preparar ésteres de derivados saturados y no saturados de la 21-oxi-pregnan-3.20-diona, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que los mencionados derivados con oxigrupo libre en la posición 21 se tratan con medios acilantes, convenientemente en condiciones poco enérgicas.

9.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que cada fase o todas las fases del procedimiento se efectúan en presencia de medios disolventes o diluyentes.

10.- La propiedad y la explotación exclusiva de un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que cada una o varias de las combinaciones que aparecen en forma de productos intermedios no se aíslan sino que se elaboran posteriormente en el seno de la solución obtenida o bien en estado impuro.



11.- 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 reivindicaciones, cual objeto es:

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

Consta la presente memoria de dieciocho páginas foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, 23 de Marzo de 1958.

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