

16 1918 PATENTE DE INVENCION
=====

CIBA. Case 2120/E
=====

161918



M E M O R I A D E S C R I P T I V A

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos de la
"serie de las hormonas córtico-suprarrenales".

=====

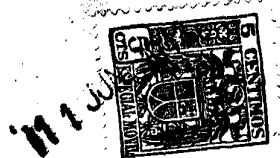
Solicitante: Dr. TADEUS REICHSTEIN, domiciliado en
Basilea, Suiza.

=====

Se conoce el método de introducir, en posición alfa a un grupo cetónico, y mediante reacción de tetracetato de plomo en solución de ácido acético glacial, uno o dos grupos acetoxi (Dimroth y Schweitzer, Comunicaciones de la

5. Asociación de Químicos Alemanes, 56, 1375 [1925]. De este modo fué por ejemplo posible transformar acetona en acetoxiacetona y diacetoxiacetona simétrica.

- La primera aplicación de dicho método a las cetonas de la serie ciclopentanopolihidrofenantrénica se describe
10. en la patente inglesa nº 502.474. De acuerdo con la patente inglesa nº 534.006 pueden emplearse asimismo, en lugar del tetracetato de plomo, otros tetracilatos de plomo. Según las patentes citadas, la reacción partiendo de progesterón, tiene que producir con buen rendimiento 21-aciloxi-progesterones
15. (acilatos desoxicorticoesterones); pero esta pretensión fué



denegada por Reichstein y Montigel (Helvetia Chim. Acta 22, 1212 [1939]). Luego, los inventores Erhardt, Ruschig y Aumüller admitieron el desfavorable desarrollo de esta reacción (Comunicaciones, 72 2035 [1939]).

20. Al utilizar el método de tetracilato de plomo sobre acilatos $\triangle^{5,6}$ -pregneno-20-on-3-ol como materias primas, se forman en efecto acilatos cetólicos, es decir $\triangle^{5,6}$ -3,21-diaciloxi-pregneno-20-ones, con buen rendimiento. Pero, estos resultan biológicamente ineficaces, no permitiendo de una manera sencilla su transformación en los correspondientes compuestos activos 3-cetónicos, o sea, los desoxicorticoesteron-acilatos.

- Ahora bien, hemos descubierto que se puede llegar a compuestos de la serie de las hormonas córtico-suprarrenales, si se tratan compuestos de la serie ciclopentanopolihidrofenantrénica, que contienen por lo menos en posición "3" un grupo libre hidroxílico de núcleo y en posición "17" un grupo acilo con por lo menos un átomo de hidrógeno en posición alfa hacia el grupo cetónico, y en posición "11" un grupo oxo u oxi o bien un grupo susceptible de ser transformado en un grupo oxi mediante hidrólisis, respectivamente un doble enlace de núcleo saliendo del átomo "11" de carbono, realizando dicho tratamiento con tetracilatos de plomo o con ariloyodoso-acilatos, transformando el grupo hidroxílico de núcleo en posición "3", en forma de por sí conocida, caso de ser preciso con protección pasajera de ~~dobles~~ enlaces de carbono existentes, en un grupo cetónico, introduciendo eventualmente, en posición alfa hacia dicho grupo cetónico, un enlace doble y en fin, tratando eventualmente con agentes hidrolizadores y/o esterificantes.

- Las materias primas para el presente procedimiento pueden estar saturadas, mono o poli-no-saturadas, así como de cualquier configuración estérica. Pueden contener, a más de los antes citados, todavía cualesquiera otros sustituyentes por ejemplo grupos hidroxilo libres, esterificados o eterizado

161918

161918



- 3 -

así como grupos cetónicos, por ejemplo en posición 6, 12 y también 17. De los compuestos no saturados en el ciclo C se emplean especialmente aquellos que tienen un enlace doble en posición 11,12, pero también los de un doble enlace en posición 9,10. El grupo acilo, dispuesto junto al átomo 17 de carbono, por ejemplo un grupo acetilo o propionilo, puede tener por ejemplo en posición alfa hacia el grupo cetónico, a más del sustituyente necesario, un sustituyente del átomo de hidrógeno, como radicales de acilo o radicales libres o esterificados de carboxilo. Tales materias primas pueden obtenerse por ejemplo mediante síntesis de éster malónico.

De acuerdo con el presente procedimiento, se procede primero a un tratamiento con tetracilatos de plomo, como tetracetato, propionato, butirato, palmitato o benzoato de plomo. Se realiza con ventaja la reacción en disolventes, respectivamente diluyentes, adecuadamente en el ácido carboxílico que corresponde al radical de ácido del tetracetato de plomo utilizado, es decir en ácido acético glacial, ácido propiónico, ácido butírico, respectivamente palmitínico, etc., eventualmente con adición de disolventes inertes, como benzol. En lugar de tetracilatos de plomo pueden emplearse ariloyodosoacilatos, por ejemplo, fenilyodosoacetato.

Resulta sorprendente que grupos libres hidroxílicos de núcleo de las materias primas, especialmente el grupo en posición "3", no toman prácticamente parte en la reacción de los acilatos citados, y tampoco en las materias primas no-saturadas conduce la presencia de enlaces dobles a complicaciones. Contrariamente al procedimiento que parte de compuestos con agrupación \triangle^4 -3-cetónica, la primera fase del presente procedimiento se desarrolla pues con muy buen rendimiento. La ventaja sobre el procedimiento que parte de 3-acilatos consiste en el hecho de que los ésteres cetólicos, obtenidos según el nuevo procedimiento, permiten su fácil transformación en las correspondientes 3-cetonas, altamente eficientes. Además, los productos según la invención están sust.

161918

161918



- 4 -

tuidos en posición "11", o bien tienen un enlace libre que parte del átomo 11 de carbono, resultando por lo tanto, como es sabido; particularmente activos en determinados métodos de contraste.

90. En la ulterior elaboración se transforma el grupo 3-hidroxílico libre, mediante reacción con los agentes oxidante usuales, respectivamente deshidrogenadores, en un grupo cetónico, por ejemplo, mediante ácido crómico en ácido acético glacial o por medio de permanganato por una parte,
95. y por otro lado mediante calentamiento con metales u óxidos metálicos, o bien con alcoholatos, respectivamente fenolatos, de metales, en presencia de compuestos carbonílicos (acetona, ciclohexanona y similares), o bien mediante desdoblamiento térmico de éteres triarilometílicos. Dobles
100. enlaces de carbono existentes pueden protegerse temporalmente en este caso, si es necesario, por ejemplo mediante adición y nuevo desdoblamiento de halogeno, respectivamente de halogenohídrico. Simultáneamente con la oxidación, respectivamente deshidrogenación del grupo 3-hidroxílico pueden trans-
105. formarse también otros grupos presentes hidroxílicos libres en grupos cetónicos, o bien se puede solo proceder a una transformación parcial de los grupos hidroxílicos, por ejemplo, mediante acción, solamente de la cantidad calculada de oxidantes, o particularmente de alcoholatos o fenolatos
110. de metales en presencia de compuestos carbonílicos. Si no existe todavía ningún enlace doble en posición alfa hacia el grupo 3-cetónico, se podrá introducirla en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante halogenación y subsiguiente desdoblamiento de halogenohídrico.
115. Sobre los productos así obtenidos podrán hacerse reaccionar, por ejemplo para la saponificación de grupos de ésteres, agentes hidrolizadores. En este caso hay que tener en cuenta la relativa sensibilidad contra álcalis, de estas agrupaciones, trabajando por tanto ventajosamente con
120. ácidos o con álcalis sumamente débiles, como bicarbonatos.

161918

161918



- 5 -

La reacción de agentes alcalinos puede también servir, por ejemplo para el desdoblamiento de agrupaciones β -dicetónicas presentes en la cadena lateral.

125. Compuestos obtenidos, teniendo grupos hidroxílicos libres y en particular un grupo libre de cetol, permiten su esterificación en forma de por sí conocida. Así se podrán introducir los radicales de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo de ácidos carboxílicos, como ácido acético, propiónico, ácidos butíricos, crotonícos, ácido palmitínico,
130. benzóico o acetofenílico; de ácidos policarboxílicos, como ácido ftálico o succínico; de ácidos sulfónicos, como ácido metano o toluolsulfónico; de ácido carbónico o de sus derivados; de ácidos sulfúricos, halogenohídricos, fosfóricos o de ácido bórico.
135. Finalmente, en cualquier fase del procedimiento pueden descarboxilarse ácidos carboxílicos, libres, respectivamente librados, particularmente por medio de calor.
- Los productos obtenidos de acuerdo con el presente procedimiento, como por ejemplo los Δ^4 -pregneno-3,11,20-trion-21-oles, $\Delta^{4;9}$ -pregnadieno-3,20-dion-21-oles, $\Delta^{4;11}$ -pregnadieno-3,20-dion-21-oles, Δ^4 -pregneno-3,20-dion-11,21-dioles, respectivamente sus ésteres, son compuestos terapéuticamente valiosos, surtiendo el efecto de hormonas córtico-suprarrenales, o bien susceptibles de ser transformados en tales cuerpos.
- 145.

EJEMPLO 1.

- Para la preparación de la materia prima puede procederse por ejemplo de la siguiente manera: pregnano-3,11,20-trion, que funde a 154-156° C. (obtenido por ejemplo, según patente n.º 159.242) se hidrogena en ácido acético glacial, ya sea por medio de paladio o un poco de platino, hasta que queda absorbida 1 mol. de hidrógeno. El producto de hidrogenación se precipita como de costumbre con aproximadamente 3 partes de digitonina en metanol al 80%, desdoblándose el precipitado mediante disolución en piridina y precipitación con
- 150.
- 155.

161918

161918



- 6 -

161918
éter. Esta materia prima puede utilizarse directamente, o bien separarla primero aun mediante el cloruro de hidracida trimetilamonacética, utilizándose en este caso la fracción formada de cetona cristalizable. Por medio de cristalización,

160. o mediante purificación cromatográfica, se puede obtener el pregnano-3 β -ol-11,20-dion, también en forma analíticamente pura. Cristaliza en acetona-éter en agujas incoloras que funden a 152° C. También se presta bien para la purificación el monoacetato que cristaliza en acetona-éter

165. en prismas incoloros exagonales, con un punto de fusión a 169° C. Giro específico del acetato $[\alpha]_D^{25} = + 89^\circ$ (en acetona). Mediante saponificación se obtiene la oxidicetona pura.

170. 5 partes del pregnano-3 β -ol-11,20-dion así obtenido, que funde a 152° C., se secan mediante disolución en toluol caliente y evaporación de la solución en el vacío, calentando después con 200 partes de ácido acético purísimo al 98% y 12 partes de tetracetato de plomo, durante 24 horas hasta 60° C., cuidando de excluir la humedad. En operación

175 subsiguiente se concentra intensamente en el vacío, agregando agua al residuo; se precipita óxido de plomo. Se extrae la suspensión, varias veces y a conciencia, con éter, se lavan los extractos con agua, solución de sosa y luego nuevamente con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora. Esta

180. materia prima neutra se disuelve en benzol absoluto, purificándose después de adición de pentano, mediante cromatografía en una columna de óxido de aluminio. Al lado de un poco de primera materia no transformada, se obtiene el monoacetato de pregnano-3 β -ol-11,20-dion-21, que puede eluirse de

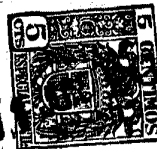
185. la columna de óxido de aluminio mediante mezclas de benzol-éter. El compuesto cristaliza en éter, formando hojuelas que funden a 176-178° C.

190. 8'5 partes de este monoacetato se disuelven en 100 partes de ácido acético glacial, se adicionan 100 partes de solución al 2% de trióxido de cromo en ácido acético glacial

161918

- 7 -

161918



(= 2 partes de CrO_3), dejando reposar durante 16 horas a 20° C. Después se concentra intensamente en el vacío, a 30° C. de temperatura del baño, se agrega agua y se extrae con éter. La solución etérica, lavada con ácido sulfúrico diluido, solución de sosa y agua, y secada sobre sulfato sódico se concentra fuertemente, completando en lo posible la cristalización que pronto se presenta, mediante adición de un poco de esencia de petróleo. Se obtiene de esta manera el acetato de pregnano-3-11,20-trion-21-ol en forma de agujas incoloras que funden a 153-155° C.

200. Mezclando 10 partes de bromo con 384 partes de ácido acético glacial, se prepara una solución de n-bromo; además se disuelven 9'6 partes del producto que funde a 153-155° C. en 50 partes de ácido acético glacial, adicionando por lo pronto 2 gotas de la solución de bromo antes citada. Al cabo de algunos minutos se produce descoloración momentánea, agregándose después lentamente, refrigerando y moviendo, todavía 48 partes de la solución de bromo que se descolora casi instantáneamente. Después de evaporar en el vacío, a 25° C. de temperatura de baño, se produce cristalización. Los cristales incoloros lavados con éter funden a 180-185° C. Representan el acetato 4-bromo-pregnano-3,11,20-trion-21-ol.

210. Se hierve este bromuro con 100 partes de piridina absoluta durante 5 horas a contracorriente. Después de evaporar en el vacío, se absorbe el residuo en éter, se lava la solución etérica con ácido clorhídrico poco diluido, solución de sosa y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se purifica el residuo por cromatografía en una columna de óxido de aluminio, obteniendo en las primeras fracciones, eluidas con benzol, cristales de punto bajo de fusión que funden en forma poco pronunciada. Las demás fracciones, eluidas con benzol, y con benzol-éter producen, después de recrystalizar por dos veces en acetona-éter, agujas incoloras que funden a 175-178° C., mostrando un giro

161918



- 8 -

161918

especifico de $[\alpha]_D^{22} = + 211^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0'676 en acetona).

Se trata del acetato Δ^4 -pregneno-3,11,20-trion-21-ol (acetato-dehidro-corticoesteron). Una prueba de acetato dehidro-corticoesteron purísimo natural funde en las mismas

230. condiciones a 177-179° C., no dá depresión del punto de fusión con el producto sintético y muestra el mismo giro específico. Mediante saponificación con ácido clorhídrico metilalcoholico o con solución de bicarbonato potásico en alcohol metílico acuoso, se obtiene el dehidro-corticoesteron

235. libre que funde a 174-180° C. se puede transformar dicho producto, en operación subsiguiente y en forma de por sí conocida, en cualesquiera ésteres, por ejemplo en el propionato, palmitato, benzoato, succinato, los butiratos, fosfatos o en el éster carbónico. Los ésteres carboxílicos menciona-

240. dos pueden obtenerse también por via directa, si en lugar del tetracetato de plomo se emplean los correspondientes tetraacilatos de plomo, respectivamente los ariloyodosoacilatos

Se llega a la misma materia final, si se emplea como substancia prima pregnano-3 α -ol-11,20-dion, obtenido por

245. ejemplo de pregnano-3 α ,11-diol-20-on mediante acetilación, oxidación y ulterior saponificación.

EJEMPLO 2.

Se secan bien 25 partes de pregnano-3 β ,11 α -diol-20-on que forman granos incoloros de un punto de fusión a 255° C. (que

250. pueden obtenerse por ejemplo partiendo de éster metílico del ácido 3 β ,11 α -dioxi-bisnorcolénico, preparado por ejemplo segun patente nº 159.242 mediante descomposición de la cadena

lateral segun Barbier-loquin, eventualmente purificando a través del 3 β -acetoxi-pregnano-11 α -ol-20-on que cristaliza en

255. éter-esencia de petroleo en agujas incoloras del punto de fusión a 164° C. mostrando el giro específico $[\alpha]_D = + 115^\circ$ (acetona); luego se disuelven en 1200 partes de ácido acético purísimo, al 88% calentando con 60 partes de tetracetato de plomo durante 24 horas a 60° C., cuidando de excluir la humedad.

260. Con un punto F de 159° , la elaboración, efectuada

161918

161918



- 9 -

como en el ejemplo 1, produce un producto bruto neutro del que se obtiene por cromatografía y cristalización el monoacetato pregnano-3 β , 11 α , 21-triol-20-on-21. Mediante oxidación con fenolato de aluminio y acetona y purificación cromatográfica del producto bruto de oxidación así obtenido, conduce al monoacetato pregnano-11 α , 21-diol-3, 20-dion-21 que permite su transformación, mediante bromuración y ebullición con piridina, en acetato de corticoesteron de un punto de fusión a 157-159 $^{\circ}$ C. La saponificación de este producto con bicarbonato potásico en metanol acuoso produce el corticoestero: libre.

Si se oxida el monoacetato pregnano-3 β , 11 α , 21-triol-20-on-21 con ácido crómico en lugar de hacerlo con fenolato de aluminio y acetona se obtiene, mediante separación cromatográfica del producto de oxidación y recristalización en mezcla de éter-esencia de petróleo, el acetato pregnano-3, 11, 20-trion-21-ol en forma de agujas incoloras que funden a 153-155 $^{\circ}$ C. La bromuración y subsiguiente ebullición con piridina conduce, como se describe en el ejemplo 1, al acetato de dehidro-corticoesteron, de un punto de fusión a 176-178 $^{\circ}$ C.

Partiendo, en lugar del pregnano-3 β , 11 α -diol-20-on, por ejemplo del \triangle^{11} -21-dicarboxi-pregneno-3-ol-20-on, (que puede obtenerse por ejemplo de ácido \triangle^{11} -3-acetoxi-eticolénico mediante reacción con éster sodiomalónico e hidrólisis alcalina), se obtiene en forma análoga, calentando nuevamente el primer producto de reacción para fines de la decarboxilación, el acetato 11-anhidro-corticoesterón.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no altere su principio fundamental. También se hace constar que dicho invento corresponde a una patente presentada en Suiza con

161918

161918



- 10 -

- fecha 7 de octubre de 1942 nº 76182, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por veinte años en España: "Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de las hormonas córtico-suprarrenales caracterizándose por lo siguiente:
300. 1º.= Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de las hormonas córtico-suprarrenales, caracterizado porque se tratan compuestos de la serie ciclopentanopoli-hidrofenantrénica, que contienen por lo menos en posición "3" un grupo libre hidroxílico de núcleo y en posición "17" un grupo acilo con por lo menos un átomo de hidrógeno en posición alfa hacia el grupo cetónico, y en posición "11" un grupo oxo u oxi o bien un grupo susceptible de ser transformado en un grupo oxi mediante hidrólisis, respectivamente un doble enlace de núcleo saliendo del átomo "11" de carbono, realizando dicho tratamiento con tetracilatos de plomo o con ariloyodoso-acilatos, transformando el grupo hidroxílico de núcleo en posición "3", en forma de por sí conocida, caso de ser preciso con protección pasajera de dobles-enlaces de carbono existentes, en un grupo cetónico, introduciendo eventualmente, en posición alfa hacia dicho grupo cetónico, un enlace doble y en fin tratando eventualmente con agentes hidrolizadores y/o esterificantes.
305. 2º.= Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque solo se transforma en un grupo cetónico, entre los varios grupos libres hidroxílicos de aquel núcleo que se encuentra en posición "3".
310. 3º.= Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque simultáneamente con el grupo hidroxílico en posición "3" se transforman otros grupos libres hidroxílicos de núcleo en grupos cetónicos.
315. 4º.= Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque en cualquier fase del procedimiento, se procede
- 320.
- 325.
- 330.

161918

161918



- 11 -

a decarboxilar los productos obtenidos, carboxilados en la posición "21".

335. "Procedimiento para la obtención de compuestos de la serie de las hormonas córtico-suprarrenales"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de once hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 11 de junio de 1943.

TADEUS REICHSTEIN.

Per Poder de J. GÓMEZ ACEBO