



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 2708/1 + 2.

197049

197049

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres".

=====

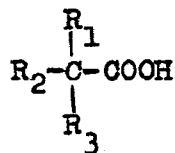
SOLICITANTE:

C I B A, Société Anonyme, domiciliada en
BASILEA, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a la obtención de los ésteres terapéuticamente eficaces 20,21-cetoles de la serie de pregnano, con ácidos de la fórmula

5.



que contengan un átomo cuaternario de carbono en posición "α".

10.

En dicha fórmula representan $R_1 - R_3$ radicales alifáticos de hidrocarburo, rectos o ramificados, tales

197049

- 2 -

17 MAR



- como p.ej., radicales de metilo, etilo, n-propilo, 1-propilo o butilo. En particular, dicha fórmula vale para el ácido trimetilacético. Como 20,21-cetoles de la serie de pregnano, terapéuticamente eficaces, queremos citar en primer lugar:
15. Δ^4 -3,20-diceto-21-oxi-pregneno; Δ^5 -20-ceto-3,21-dioxi-pregneno; Δ^4 -3,20-diceto-11,21-dioxi-pregneno; Δ^4 -3,20-diceto-17 α ,21-dioxi-pregneno; Δ^4 -3,20-diceto-11,17 α ,21-trioxi-pregneno; y el Δ^4 -3,11,20-triceto-17 α ,21-dioxi-pregneno.
20. En comparación con los ésteres conocidos de 20,21-cetoles de la serie de pregnano, terapéuticamente eficaces, los nuevos ésteres muestran notables ventajas: Así, por ejemplo posee el Δ^4 -3,20-diceto-21-trimetilacetoxi-pregneno un valor de subida notablemente más profundo y tiene
25. eficacia relativamente más larga. Esta observación resulta tanto más sorprendente, cuanto que los ésteres de los ácidos cuaternarios citados muestran con oxicompuestos terapéuticamente eficaces de la serie de androstano no solamente ninguna ventaja, sino al contrario, una eficacia notablemente menor
30. que los oxicompuestos básicos y sus ésteres conocidos. Así, por ejemplo, el acetato trimetilico de testosterona resulta 50 veces menos eficaz que propionato de testosterona, el éster más conocido de testosterona, empleado como medicamento.
35. Los ésteres según la presente invención pueden obtenerse siguiendo los métodos usuales. Así, por ejemplo podrán ponerse en reacción los citados ácidos, conteniendo un átomo cuaternario de carbono en posición " α " o sus derivados reactivos, tales como halogenuros, ésteres o
40. anhídridos, con los correspondientes 20,21-cetoles de la

197049

- 3 -



1951

serie de pregnano, en presencia o ausencia de agentes condensadores. Asimismo resulta posible hacer reaccionar los citados ácidos o sus sales sobre ésteres reactivos de 20,21-cetoles, especialmente de los ácidos halogenohídricos. También podrán obtenerse los nuevos ésteres realizando la síntesis de los pregnano-20,21-cetoles terapéuticamente eficaces de tal manera que se obtengan directamente los 21-ésteres de los ácidos antes mencionados.

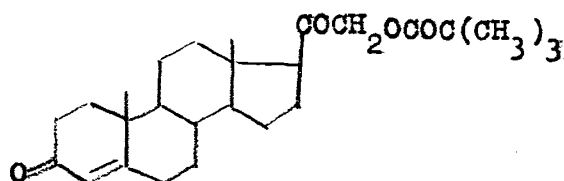
Particularmente ventajosa resulta la obtención de los nuevos ésteres, partiendo de 21-diazocetonas de la serie de pregnano y de los ácidos correspondientes. También podrá procederse de tal modo que se preparen p. ej., 21-ésteres de los citados ácidos cuaternarios de 3,20-diceto-21-oxi-pregnenos saturados, introduciendo ulteriormente un doble enlace en posición 4,5.

En los siguientes ejemplos se describe la invención más detalladamente, rigiendo entre parte en peso y parte volumétrica la misma relación existente entre el gramo y el centímetro cúbico. Las temperaturas se indican en centígrados.

EJEMPLO 1.

A una solución de 9'5 partes en peso de desoxicorticoesterona en 20 partes vol de piridina, se agregan, agitando y refrigerando con hielo, 8'5 partes vol. de cloruro trimetilacético. Se deja reposar la solución de la reacción durante 15 horas a -10° C., adicionando después hielo y agua, refrigerando siempre con hielo. Se separa por filtración y se lava con agua, el acetato desoxicorticoesterón-trimetílico que se precipita, teniendo la fórmula siguiente:

- 4 197049



Después de recristalizar en una mezcla de benzol y éter isopropílico, dicho compuesto funde a 201°5 - 202°5 C.

75. $[\alpha]_D^{23} = +176^{\circ}$ (c = 1.035 en cloroformo).

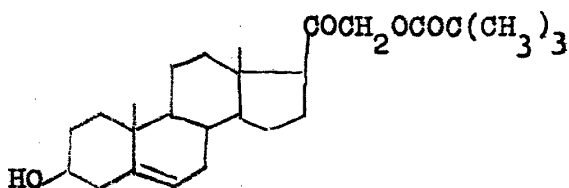
De una manera análoga se obtiene, partiendo de Δ^4 -3,20-diceto-11,17 α ,21-trioxi-pregneno mediante reacción con 1 mol. de cloruro trimetilacetílico, el Δ^4 -3,20-diceto-11,17 α -dioxi-21-trimetilacetoxi-pregneno.

80.

EJEMPLO 2.

A 3 partes en peso de Δ^5 -21-diazo-pregneno-3 β -ol-20-on, se agregan 12 partes en peso de ácido trimetilacético, calentándolo todo en un baño de aceite hasta que empiece a formarse nitrógeno. El desdoblamiento del nitrógeno se inicia a unos 135° C. y se vuelve muy violenta, a los 150° C. Una vez terminada la formación de nitrógeno, y después de enfriar, se agrega éter y se lava con solución diluida de sosa y agua. El residuo de la solución etérea secada y evaporada se cromatografía con 80 partes en peso de óxido de aluminio. De eluatos de benzol se obtiene después de recristalizar en una mezcla de acetona y éter isopropílico, el Δ^5 -20-ceto-3 β -oxi-21-trimetilacetoxi-pregneno, de la fórmula

95.



17 MAR.

- 5 -

197049



en forma de hojitas incoloras que funden a 177-178° C.

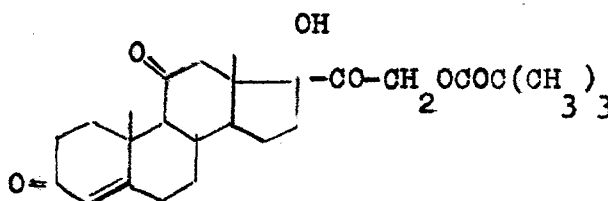
$$[\alpha]_D^{23} = + 32^{\circ} \quad (c = 0.945 \text{ en cloroformo}).$$

Mediante oxidación, según Oppenauer, con

100. ciclohexanona y el isopropilato de aluminio, se obtiene así el acetato desoxicorticoesterón-trimetílico, descrito en el ejemplo 1, que funde a 201.5 - 202.5° C.

EJEMPLO 3.

105. 1 parte en peso de Δ^4 -3,11,20-triceto-17 α ,21-dioxi-pregнено se disuelve en 10 partes vol. de piridina y, refrigerando intensamente, se agregan a gotas 5 partes en peso de cloruro trimetilacetílico. Después de reposar algo en el frío, se vierte la mezcla de reacción con cuidado en agua. Se precipita el Δ^4 -3,11,20-triceto-17 α -oxi-
110. 21-trimetil-acetoxi-pregнено, de la fórmula



115. que, después de redisolverlo en acetona, forma finas agujas que funden a 260-262° C. $[\alpha]_D^{23} = + 210^{\circ}$ (c = 0.910 en cloroformo).

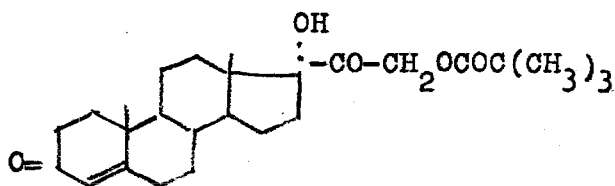
EJEMPLO 4.

120. 0.875 partes en peso de Δ^4 -3,20-diceto-17 α -21-dioxi-pregнено se disuelven en 6 partes vol. de piridina anhidra, se enfría la solución a -10° C. y se adicionan a gotas 2 partes vol. de cloruro trimetilacetílico. Se deja reposar la mezcla de reacción durante 16 horas, cuidando que no entre humedad, destruyendo después el exceso de cloruro



125. de ácido mediante cuidadosa adición de 2 partes vol. de agua. Al cabo de 2 horas se vierte en 50 partes vol. de ácido clorhídrico helado, 2 veces normal, y se absorbe el producto de reacción con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico 2 veces normal, agua, solución al 2% de hidrocarbonato sódico y agua. Se reúnen las soluciones de cloruro de metileno, se secan mediante sulfato sódico, se filtran y se evaporan. Del residuo se obtiene mediante recristalización en acetona el Δ^4 -3,20-diceto-17 α -oxi-21-trimetilacetoxi-pregneno, de la fórmula
- 130.

135.



- en forma de prismas incoloros que funden a 265-267 $^{\circ}$ C., habiéndose descolorido ligeramente a partir de los 256 $^{\circ}$ C. mostrando ^{una} rotación específica de $[\alpha]_D^{21} = +141^{\circ}$
140. (c = 0.950 en cloroformo).

Al disolver con ácido sulfúrico un poco de esta substancia para ensayo, se observa, al cabo de poco tiempo, una reacción intensa de color rojo carmín.

EJEMPLO5 .

145. A una solución preparada en atmósfera seca de nitrógeno, de 1.735 partes en peso de Δ^4 -3,20-diceto-17 α ,21-dioxi-pregneno en 50 partes vol. de cloruro de metileno anhidro, se adiciona en el transcurso de 2 horas a -15 $^{\circ}$ C. una mezcla de 3 partes en peso de cloruro trimetilacético, 2 partes vol. de piridina absoluta y 20 partes
- 150.

197049



- vol. de cloruro de metileno anhidro. Después de terminar la adición se sigue todavía agitando durante 2 horas a -10° C. y después otras 60 horas a 0° C. A continuación se enfría hasta -10° C., se agregan ,para destruir el exceso de cloruro
155. de ácido, 2 partes vol. de metanol y 1 parte vol. de piridina y se agita todavía durante 4 horas, refrigerando con hielo. Luego se vierte sobre hielo, se absorbe el producto de reacción en cloruro de metileno, se lavan las soluciones de cloruro de metileno sucesivamente con ácido clorhídrico
160. 0'5 veces normal, agua, solución al 2% de hidrocarbonato sódico y agua, se seca con sulfato sódico y se evapora. El residuo, librado en el vacío del éster metílico trimetilacético, se recrystaliza en acetona, empleando cloroformo como ayuda disolvente. El Δ^4 -3,20-diceto-17 α -oxi-21-trimetil-
165. acetoxi-pregнено así obtenido forma prismas incoloros que funden, descomponiéndose, a $265-267^{\circ}$ C. mostrando una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = +141 \pm 42$ (c = 0'950 en cloroformo).

EJEMPLO 6.

- 0'995 partes en peso de Δ^4 -3,20-diceto-21-bromo-
170. pregneno se disuelven en 50 partes vol. de acetona seca. Después de haber agregado trimetilacetato sódico finamente pulverizado, se hierve la mezcla durante 10 horas al reflujo. A continuación se agregan agua, éter y cloroformo. El residuo de la solución orgánica, lavada con agua, secada y evaporada,
175. se recrystaliza en una mezcla de cloroformo y éter isopropílico. El acetato trimetílico de ~~la~~desoxicorticoesterona funde a $201'5 - 202'5^{\circ}$ C.

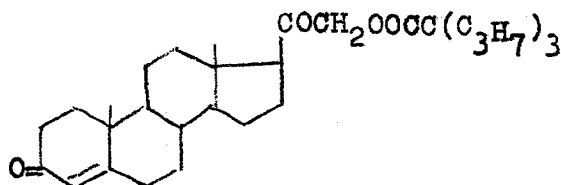
EJEMPLO 7.

- A una solución de 2 partes en peso de desoxicorti-
180. coesterona en 5 partes vol. de piridina se adicionan a -10° C.



4 partes vol. de cloruro tripropilacético, dejando reposar la solución de reacción durante 6 días a -10° C. Después se agrega agua helada, se extrae con éter y se lava la solución etérea sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, agua, solución diluida de sosa y agua, se seca y se evapora. Una vez recristalizado el residuo en éter isopropílico, se obtiene el acetato tripropílico de la desoxicorticoesterona de la fórmula

190.



en forma de agujas enmarañadas que funden a $123-123'5^{\circ}$ C.

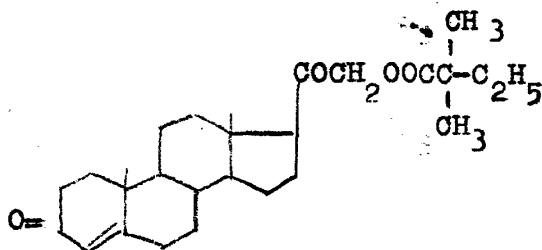
$$[\alpha]_D^{20} = +150^{\circ} \quad (c = 1.068 \text{ en cloroformo}).$$

EJEMPLO 8.

195. 1 parte en peso de desoxicorticoesterona se disuelve en 2 partes vol. de piridina seca y se introduce, refrigerando, con una mezcla de hielo y sal común, 1 parte vol. de cloruro α, α -dimetilo-butírico. Luego se deja reposar la solución de reacción durante la noche a -10° C. y se agrega hielo al día siguiente, refrigerando bien,

200. separando mediante filtración el α, α -dimetilo-butirato de la desoxicorticoesterona precipitado, que tiene la fórmula

205.



197049

17 M



- 9 -

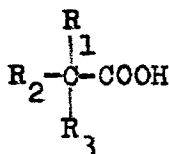
197049

Cristaliza en acetona en forma de agujas incoloras que funden a 160-160'5° C. $[\alpha]_D^{23} = + 162°$ (c = 0'99 en cloroforno).

N O T A

210. 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 alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
215. corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 24 de marzo de 1950, nº 54764, 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
220. Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1º.= Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres, caracterizado porque se obtienen ésteres de 20,21-cetoles de la serie de pregnano, terapéuticamente eficaces, mediante
225. ácidos de la fórmula



- donde $R_1 - R_3$ representan radicales bajos alifáticos de hidrocarburos.
- 230.

2º.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtienen ésteres de la serie de pregnano, terapéuticamente eficaces, mediante ácido trimetilacético.

235. 3º.= Procedimiento, según reivindicaciones 1ª y 2ª,

197049¹⁷



- 10 -

caracterizado porque siguiendo dichas especificaciones, se obtiene Δ^4 -3,20-diceto-21-trimetilacetoxi-pregneno.

240. 4^a. = Procedimiento según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque siguiendo dichas especificaciones se obtiene Δ^4 -3,20-diceto-17 α -oxi-21-trimetil-acetoxi-pregneno.

245. 5^a. = Procedimiento según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque siguiendo dichas especificaciones se obtiene Δ^4 -3,11,20-triceto-17 α -oxi-21-trimetilacetoxi-pregneno.

6^a. = Procedimiento según reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque siguiendo dichas especificaciones se obtiene Δ^5 -20-ceto-3-oxi-21-trimetilacetoxi-pregneno.

250. 7^a. = Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 MAR. 1951

C I B A, Société Anonyme.
P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MODET

