

16M



P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

SCHERING CORPORATION - de nacionalidad norteamericana -
domiciliada en BLOOMFIELD (New Jersey, E.U.) 2 Broad Street,

por:

" Procedimiento para la obtención de esteroides 16-hetero-
substituidos ".

-----:OOO:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

La presente invención se refiere a la prepara-
ción de esteroides 16-hetero-substituidos, y más especí-
ficamente de esteroides substituidos en la posición 16 por
un radical orgánico que se encuentra unido al carbono 16

16 MAY.



mediante un átomo de nitrógeno o de azufre.

5 La invención se refiere particularmente a un procedimiento para la elaboración de esteroides 16-substituidos, por medio de la adición de compuestos que contienen nitrógeno orgánico y azufre a los esteroides Δ^{16} , en los cuales el doble enlace 16,17 es activado por la presencia de un átomo carbono 20 que se halla unido por un doble o triple enlace a un átomo electronegativo, tal como el nitrógeno, oxígeno o azufre, encontrándose así los
10 enlaces no saturados en relación conjugada uno a otro.

El objeto general de la invención es el de proporcionar métodos perfeccionados para la obtención de compuestos esteróideos substituidos en la posición 16 por un radical orgánico, el cual está unido al carbono del esteroide mediante el nitrógeno o el azufre.
15

Más específicamente, uno de los objetos de esta invención es el de suministrar esteroides 16-substituidos en los cuales el átomo de enlace es un átomo de nitrógeno o de azufre que ya de por sí tienen actividad fisiológica, o que pueden utilizarse como intermedios para la
20 obtención de esteroides dotados de acción terapéutica.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con esta invención pueden ser saturados o no saturados en C-4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 y tener como substituyentes adicionales uno o más hidroxilos o carbonilos o sus derivados en uno
25 o más de los carbonos 2, 3, 5, 6, 7, 11, 12 y 21.

Existen numerosos esteroides naturales, poseedores de actividad farmacológica ampliamente diversa y valiosa, que presentan radicales orgánicos unidos directamente al carbono 16 mediante átomos no carbónicos. Por
30 tanto, sería conveniente el poder obtener sintéticamente

16 MAY.



estas sustancias, y otras análogas, a partir de materias primas, fácilmente disponibles.

Hemos descubierto un método de amplias aplicaciones generales para introducir varios grupos unidos al C 16 mediante un átomo de nitrógeno o de azufre, y que proporcionan de esta suerte productos intermedios que son de por sí mismos fisiológicamente activos o que se adaptan a la obtención de esteroides fisiológica y terapéuticamente activos. Según esta invención, los esteroides Δ^{16} que tienen un carbono 20 unido mediante un enlace no saturado a un átomo electronegativo (que puede o no formar parte de un grupo atómico múltiple), se hace reaccionar con una amina o tiol de varias clases en presencia de un catalizador básico. De esta manera, es posible obtener productos muy análogos a los esteroides farmacodinámicos naturales substituídos en el C 16, siendo también posible unir cadenas laterales a un esteroide que corresponda a otros esteroides fisiológicamente activos pero que sin embargo no tienen grupos unidos en el C 16. Además, podemos de esta manera agregar substituyentes que gozan ellos mismos de actividad fisiológica, según ya es sabido en el campo de los medicamentos sintéticos. Estos grupos, combinados con núcleos esteróideos que están íntimamente vinculados con la vida y funcionamiento de los tejidos animales en particular, producen compuestos valiosos desde el punto de vista farmacológico.

Como ejemplo de esteroides naturales para los cuales los compuestos del presente invento pueden servir como intermedios, cabe mencionar las aglioona, cardiotónica, gitoxigenina. Este esteroide, y otros semejantes, así como sus glucósidos, son de utilidad en el tratamiento



de las enfermedades cardíacas. Otra característica de que gozan los glucósidos es su acción detergente con el agua, acción de la cual también comparte otro grupo de esteroides, los glucósidos de las saponinas. Las saponinas glucosídicas son al mismo tiempo poderosos agentes hemolíticos. Otro uso que puede hacerse de estos compuestos es el de matar peces, sin que pierdan éstos sus cualidades comestibles. También se ha informado que estos compuestos causan el aborto en el ganado.

Los alcaloides esteróideos, que al parecer están todos íntimamente relacionados, poseen una extensa variedad de acción que los harían de gran utilidad médica si pudiera disponerse fácilmente a ellos. Los alcaloides procedentes del género *Solanum* son glucósidos de toxicidad comparable a la de los glucósidos cardíacos, v.g. la digital. La solanidina puede servir como ejemplo de las agliconas. Íntimamente relacionados hallanse los alcaloides del género *Veratrum*, los cuales existen a la vez como glucósidos y como ésteres, particularmente en forma de ácidos tales como el acético, 1-metiletilacético, d-metiletilglicólico, tíglico, y verátrico. Este grupo incluye la alcanina rubijervina, y probablemente se hallan también relacionada con él la cevina, germina y protoverina. La veratrimina y la jervina son otros alcaloides esteróideos que pueden obtenerse sintéticamente a partir de los compuestos obtenidos según esta patente. Las bases terciarias del género *Veratrum*, según se informa, reducen la actividad cardíaca y la tensión arterial, cuando se emplean en pequeñas dosis. Por otra parte, a dosis mayores, producen aceleración cardíaca y aumento de la tensión arterial, debido principalmente a la emisión de adrenalina, causada

16 MAY



por su acción sobre la médula adrenal. Los efectos secundarios manifiéstanse en los tejidos musculares y nerviosos y en un ritmo reducido de la respiración.

5 Las bases secundarias del género *Veratrum* se ha demostrado que anulan las propiedades cardioacelerantes de las drogas simpatomiméticas, tales como la adrenalina, sin perturbar las propiedades tónico cardíacas y vasotensoras.

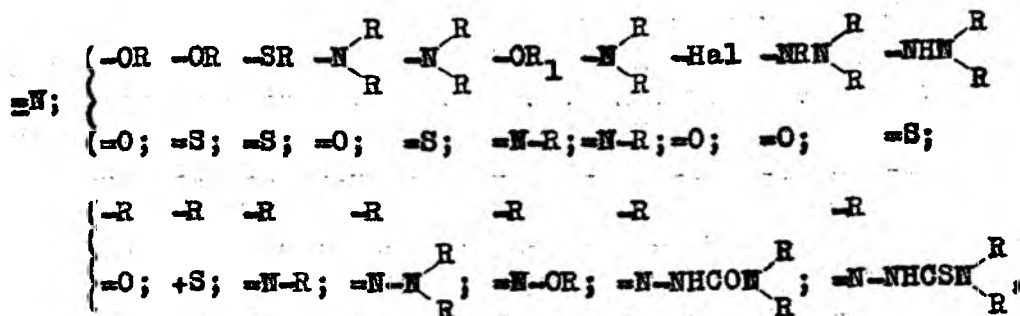
10 Un alcaloide íntimamente relacionado con las sapogeninas (y tal vez con la jervina) es la tomatina, la cual tiene propiedades antifungosas, y cuya aglicona es la tomatidina. Otro alcaloide es la conssina, un esteroide muy singular sin oxígeno, que ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la disenteria amibiana. La síntesis de estos esteroides puede igualmente partir de los compuestos
15 20-ceto 16-substituídos, de la presente invención.

Los compuestos de partida, que pueden substituirse en la posición 16 mediante el procedimiento de esta invención pueden ser ciclopentanopolihidrofenantrenos de una gran variedad, siempre que no estén saturados en las
20 posiciones 16,17, y que tengan en la posición 20 el grupo indicado a continuación:



en el cual R_3 es, por ejemplo, cualquiera de los siguientes:

16 MAY



5

representado R un H o un hidrocarburo, tal como alquilo o arilo;

R₁ es un hidrocarburo, tal como alquilo o arilo; mientras que,

10

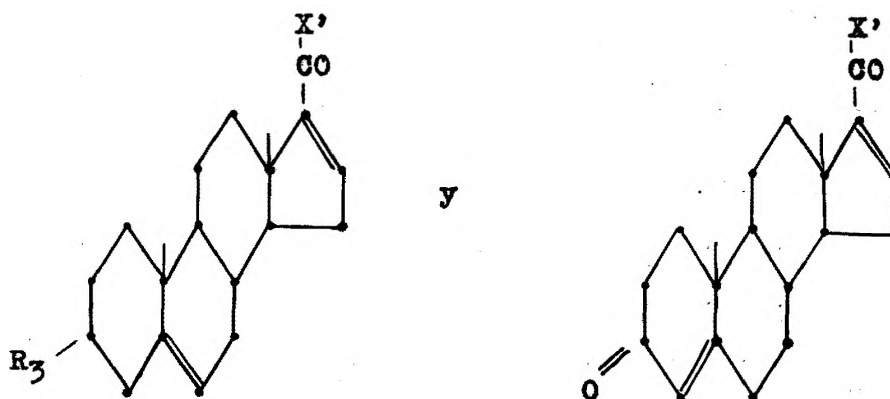
Hal representa un halógeno, tal como cloro o bromo.

15

La cadena lateral unida al carbono 17 incluye por tanto, entre otros, grupos tales como el nitrilo, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldehído, carboalquilos, oximas alquílicas, hidrazonas, semicarbazonas, tiosemicarbazonas, etc.

Los compuestos de partida que en nuestro método se prefieren están comprendidos en las siguientes fórmulas:

20



25

30

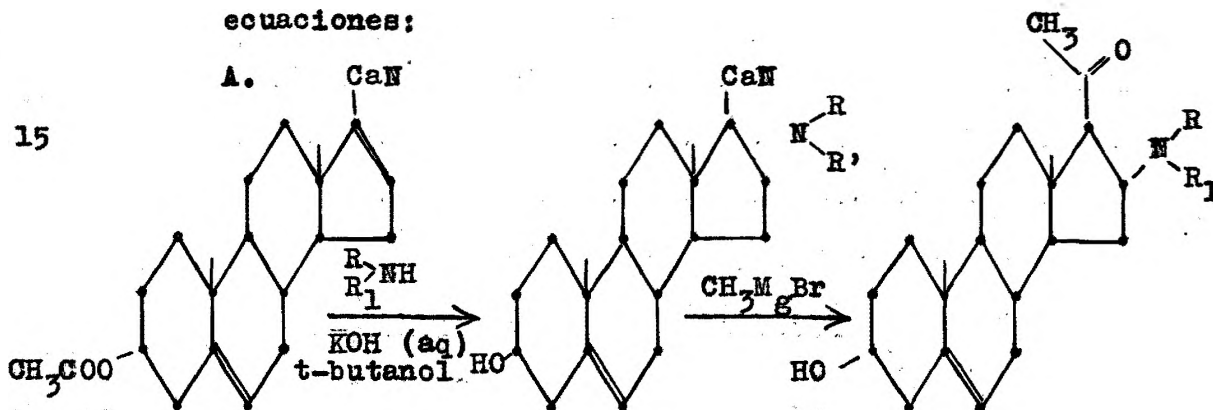
en las cuales X' es un grupo alquilo inferior o un alquilo inferior que es substituído por el hidroxilo o por un grupo que pueda convertirse en hidroxilo mediante la hidrólisis,

16 MAY



tal como un grupo estérico o etéreo, como el acetoxilo, propionoxilo, valeroxilo, benzoiloxilo, furoiloxilo, etc.; o bien el metoxilo, etoxilo, benzoxilo, etc., mientras que R_3 representa el hidroxilo o un grupo que pueda convertirse en hidroxilo por medio de la hidrólisis, tales como los grupos que acabamos de mencionar. Las líneas de puntos indican la presencia o ausencia de un doble enlace unido al carbono 5. Los compuestos de partida pueden también tener substituyentes, como O y OH, en otros puntos en el núcleo, tales como en las posiciones 7, 11 y 12.

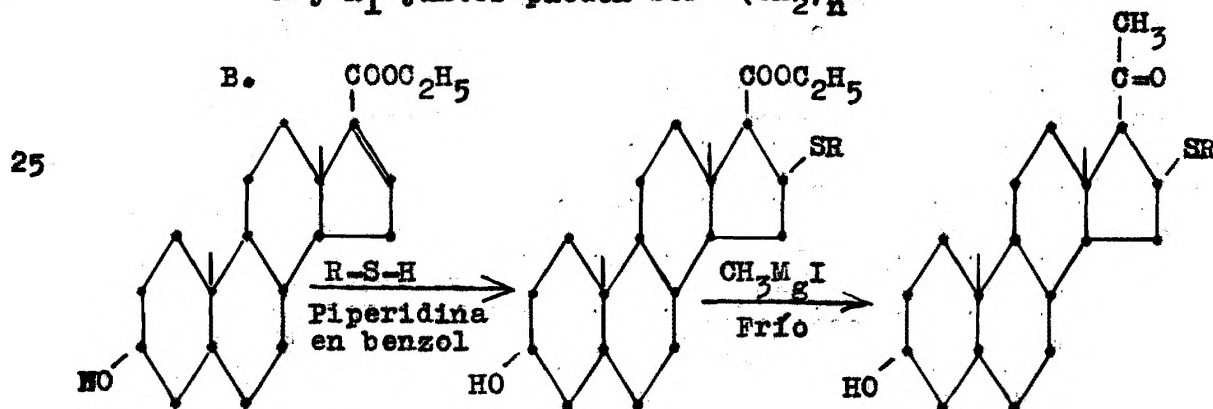
Las reacciones, de acuerdo con esta invención, se ilustran a título de ejemplo mediante las siguientes ecuaciones:



R = H, alquilo o arilo

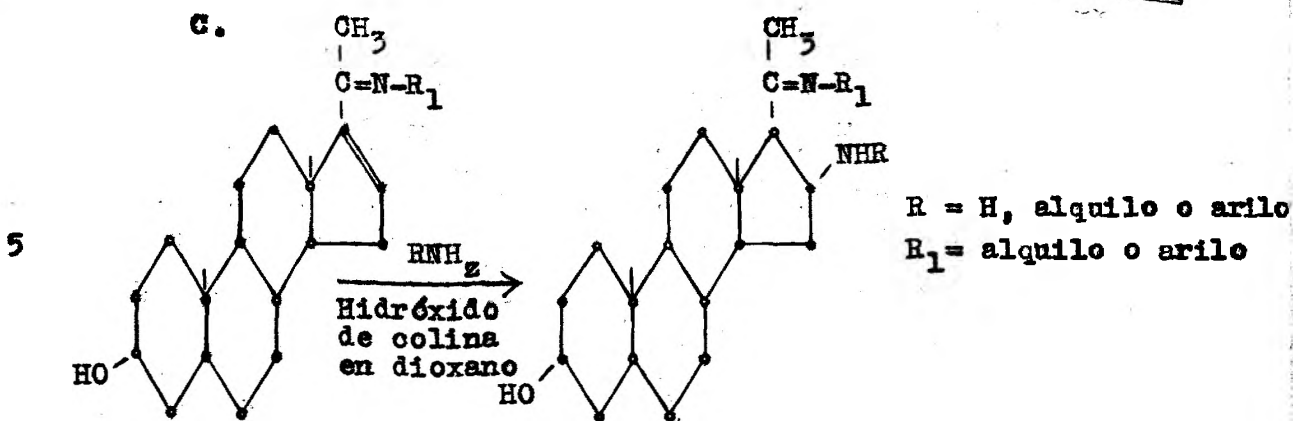
R_1 = H, alquilo

R y R_1 juntos pueden ser $-(CH_2)_n-$



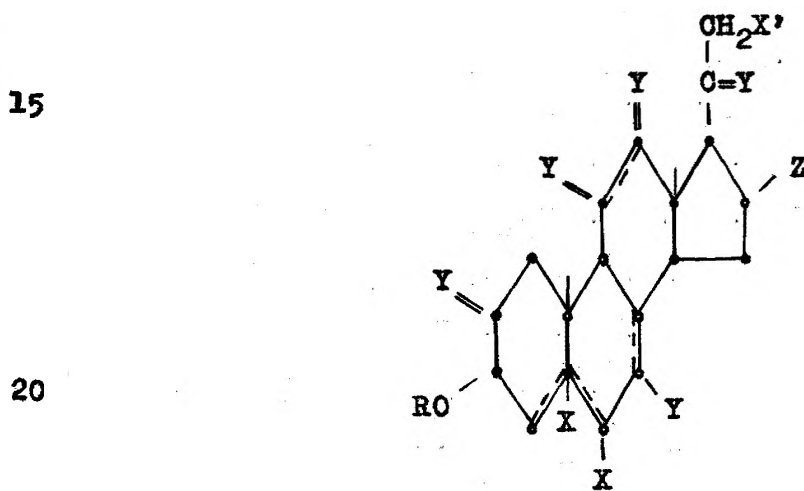
R = H, alquilo o arilo

16 MAY.



10

En sus aspectos más amplios, el procedimiento de esta invención produce compuestos que se hallan comprendidos en la siguiente fórmula general:



25

en la cual R es hidrógeno, un radical alquílico, preferiblemente un alquilo inferior (tal como el metilo, etile y propilo), un azúcar o un grupo acílico, incluyendo tanto los grupos alifáticos como los arilacíclicos, como por ejemplo, el acetilo, propionilo, butirilo, isobutírico, metil-etilacetilo, isovalerilo, benzóilo, veratroilo, etc.;

30

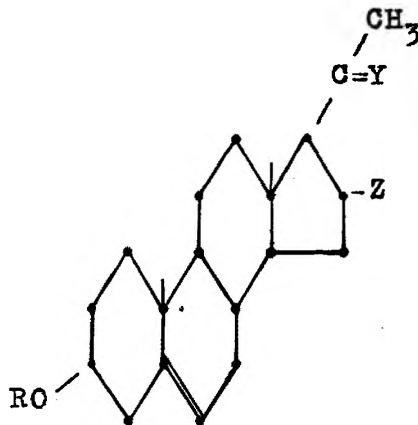
Y es = $O \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$, $O \begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ - Acilo, $\delta \begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$, siendo el Acilo como antes se ha dicho;



Z es un alquilo, arilo, aralquilo, o un radical heterocíclico que contiene nitrógeno saturado, el cual está unido a la molécula esteróidea mediante un átomo de nitrógeno o de azufre, estando el nitrógeno enlazador, preferiblemente, en el anillo heterocíclico, en el caso de los radicales heterocíclicos.

X, X conjuntamente son α H, H; β H, H; OH, H; OH, OH; O; ó un doble enlace C-C; mientras que X' es H o OR, siendo R como ya se ha dicho.

Un grupo especialmente útil de los compuestos que se producen según esta invención, se halla comprendido en la siguiente fórmula:



en la cual R, Y y Z son como antes se ha dicho.

En las fórmulas que acaban de ilustrarse, las líneas de puntos indican la presencia o ausencia de un doble enlace.

El heterociclo que contiene nitrógeno saturado, puede tener un segundo átomo diferente, tal como N, O o S. Los radicales heterocíclicos pueden ser de varios tipos, y pueden por ejemplo, derivarse de la piperidina, piperidinas mono-sustituídas y polialquilo-sustituídas, tales como las β - y γ -pípecolinas, las 1,3- y 1,4-oxacilidinas (tetrahidrooxacinas), oxazolidina, 1,3- y 1,4-hexahidrodiaquinas y

16 MAY



sus productos de substitución alquílicos (tales como de metilo, etilo y otros alquilos inferiores), 1,3-tiazolidina y sus productos de substitución alquílicos inferiores, etc.

5 Los productos de esta invención son por tanto esteroides saturados en C 16 que tienen unido al carbono 16 el grupo -YZ, en el cual Y es nitrógeno o azufre, mientras que Z es uno o dos radicales orgánicos muy diversos. Los radicales YZ representan el residuo del reactivo de hidrógeno activo que en sí mismo puede ser una amina primaria o secundaria de carácter alifático, arílico, aralquílico, o heterocíclico, tal como la metil y diametilamina, etil y dietilamina, aminas isohexílicas, diheptílicas, octílicas y pentadecílicas, benzolamina, anilina, piperidina, pirolidina, y β -metilo-piperidina; o un tiol o mercaptán, como el etanotiol, 10 butanotiol, n-hexanotiol, bencilotiol, tiofenol, α -naftilotiol, etc.

Este nuevo procedimiento se practica en presencia de un catalizador básico de carácter orgánico o inorgánico. Estos incluyen, entre otros, el NaOH, KOH, NaHS, KHS, K_2CO_3 , 20 Na_2CO_3 , KNH_2 , $NaNH_2$, $KNHR$, $LiNHR$, y NaOR, siendo R un grupo alquílico o alquílico substituído, de preferencia un grupo alquílico inferior, como el metilo, etilo y butilo, y bases amónicas cuaternarias, como el hidróxido de bencil trimetil amonio, hidróxido de dimetil tetraetil amonio, la colina, 25 etc.

Este procedimiento puede fácilmente seguirse, por ejemplo, en la producción de esteroides 16-hetero-substituídos, en los cuales el substituyente 16 es un radical aminocíclico, haciendo reaccionar el esteroide 20-ceto-16-dehídrico con la amina cíclica libre en presencia de una base inorgánica como los hidróxidos de sodio o de potasio, o en presen-



5 cia de bases orgánicas fuertes que no reaccionan con el
esteroide, v.g., los hidróxidos de amonio cuaternarios,
como la colina. El compuesto de partida puede ser, por
ejemplo, un compuesto de 20-ceto- Δ^{16} -pregneno o de 20-
ceto- $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno; y en el segundo caso, el compues-
to de 16-substituído Δ^5 -pregneno resultante puede hidro-
genarse en la forma conocida para saturarlo. En el caso
de las 16-substituídos Δ^5 -pregnen-20-onas, el grupo 20-
ceto puede reducirse selectivamente, por ejemplo con un
10 borohidruro de metal alcalino; o el doble enlace puede
ser reducido selectivamente, por ejemplo, con hidrógeno
en presencia de un catalizador de paladio, mientras que
el grupo 20-ceto permanece inalterado.

15 Como se comprenderá por lo dicho, el agrupamien-
to esencial del compuesto de partida, para el buen resul-
tado del procedimiento de la invención, es el agrupamien-
to 16-dehidro-20-ceto; en otros carbonos de la estructura
pregnánicas, pueden encontrarse diversos substituyentes o do-
bles enlaces, según antes se ha dicho, sin afectar la de-
seada substitución, o más bien adición, en la posición 16.
20

25 Como se ha indicado más arriba, las materias de
partida pueden ser ésteres o éteres, por ejemplo, de 20-
ceto-16-dehidropegnanos hidroxilados. Los ésteres se hi-
drolizan dejando los alcoholes libres durante el proceso.
Por tanto, el producto primario debe ser esterificado de
nuevo, si se desea obtener ésteres. Los éteres y glucósidos,
sin embargo, se mantienen a través de la reacción, pues
son resistentes a las bases.

30 Los esteroides 16-substituídos saturados y no
saturados, por ejemplo, las pregnanolonas y los pregnandio-
les, pueden convertirse en sus ésteres mediante el trata-

16 MAY



miento en piridina y otra base con los correspondientes agentes acilantes. Cuando, en el caso de los dioles que contienen un 20-hidroxilo, este grupo 20-hidroxilo ha de permanecer sin substituir, la esterificación se efectúa antes de la reducción del grupo 20-ceto.

5

Cuando los compuestos son bases terciarias, pueden convertirse en sales ácidas orgánicas e inorgánicas en cualquier forma conveniente. Son ejemplos específicos de tales sales el bitartrato, maleato, succinato, clorhidrato, sulfato, y otras sales que no son tóxicas a las dosis en que se administran los compuestos.

10

Se ha observado que los compuestos obtenidos según esta patente son eficaces en el tratamiento de la hipertensión, actuando sobre el sistema cardiovascular, y como agentes hipotensores, y presentan además propiedades antibacterianas y en ciertos casos antituberculosas. Por tanto, pueden utilizarse terapéuticamente.

15

En los ejemplos siguientes se describen métodos detallados para la práctica del procedimiento objeto de esta patente. Dichos ejemplos se dan únicamente a título de ilustración, y no deberán entenderse como limitativos del objeto de esta patente.

20

EJEMPLO 1

Se disuelve 1 gramo de 16-dehidropregnenolona en 15 cm³ de tetrahidrofurano y se trata con 5 cm³ de bencilamina. Se trata la solución con 0,5 cm³ de hidróxido de bencil trimetil amonio (33% en MaOH) y se calienta hasta la ebullición. Entonces se deja la solución en reposo durante 3 días. Viértese la mezcla en agua, y se filtra y se seca la 16-bencilo-aminopregnenolona precipitada.

25

30

EJEMPLO 2

5 La solución de 16-dehidropregnenolona en tetra-
hidrofurano, como acaba de indicarse más arriba, se trata
con 5 cm³ de benciltiol y con 0,5 cm³ de una solución en
alcohol metílico de hidróxido de bencil trimetil amonio al
33%. Se refluye la mezcla por dos horas y se deja en repo-
so durante 2 días. Al precipitarla con agua se obtiene la
16-benciltiopregnenolona sólida.

EJEMPLO 3

10 Se disuelven 2 gramos de acetato de 16-dehidro-
pregnenolona en 35 cm³ de dioxano y se trata la solución con
5 cm³ de anilina destilada. Se mezcla el conjunto con una
solución de 0,5 g. de KOH en 15 cm³ de agua y se agita to-
do durante 12 horas. La mezcla de reacción, se concentra
15 y reduce a un pequeño volumen, y de ella cristaliza el pro-
ducto, 16-anilino o N-fenil amino pregnenolona.

EJEMPLO 4

20 Se tratan 2 gramos de 16-alopregnen-3 β -ol-20-
ona como en el Ejemplo 3, utilizando 5 cm³ de bencilamina en
lugar de la anilina. El producto que cristaliza de la mez-
cla concentrada es la 16-bencilamino-alopregnenolona.

EJEMPLO 5

25 Se trata una solución de 2 gramos de acetato de
5,16-pregnadien-3 β -ol-20-ona en 30 cm³ de tetrahidrofurano
con 4 cm³ de una solución en alcohol metílico de hidróxido
de bencil trimetil amonio al 33%. Se hace pasar a través
de la solución una corriente de metilamina hasta saturación,
y se deja la mezcla en reposo durante 24 horas. Al añadir
agua se produce un precipitado de 16-metilamino-pregnenolo-
na que puede cristalizarse en acetona-cloroformo. Se tra-
30 ta la solución de una muestra en alcohol con exceso de HCl



dando como resultado un precipitado cristalino del correspondiente clorhidrato.

EJEMPLO 6

5 Se trata una solución de 2 gramos de 4,16-pregnadien-3,20-diona en 40 cm³ de dioxano con 0,1 g. de KOH en 5 cm³ de agua y con 5 cm³ de pentadecilamina. Se agita la mezcla durante 12 horas mientras refluye, y después se destila en corriente de vapor para separar toda substancia orgánica volátil. Se filtra el precipitado bruto y se cristaliza en acetona-cloruro-etilénico, obteniéndose 16-pentadocilamino-progesterona cristalizada.

10

EJEMPLO 7

La solución indicada en el Ejemplo 5 se trata con 4 cm³ de una solución en alcohol metílico de hidróxido de bencil trimetil amonio al 33% y 5 cm³ de etanotiol. Se deja la mezcla en reposo durante toda la noche a la temperatura ambiente y luego se diluye con agua y se concentra, para que cristalice la 16-etiltiopregnenolona.

15

EJEMPLO 8

La solución del Ejemplo 1 se trata con 4 cm³ de una solución en alcohol metílico de hidróxido de bencil trimetil amonio al 33% y se añade 5 cm³ de tiofenol. Después de 18 horas se concentra la mezcla y cristaliza la 16-feniltiopregnenolona.

20

EJEMPLO 9

La solución, según el Ejemplo 3, se trata con 0,5 gramos de KOH en 15 cm³ de agua y se agrega 5 cm³ de mercaptán butílico. Después de refluir la mezcla agitándola durante dos horas, se concentra ésta y se precipitan los cristales de 16-butiltiopregnenolona.

25

30

EJEMPLO 10

La solución, indicada en el Ejemplo 3, se trata con 0,5 gramos de KOH en 15 cm³ de agua, agregando 5 cm³ de α -metil-piperidina. Se agita la mezcla durante 6 horas y se deja reposar hasta el día siguiente. Se concentra y la solución precipita 16-(α -metilo-piperidino)-pregnenolona cristalizada.

EJEMPLO 11

La solución, según el Ejemplo 3, se trata con 0,5 gramos de KOH en 15 cm³ de agua a la que se agrega 5 cm³ de octil amina. Después de agitar la mezcla durante 12 horas se diluye ésta con agua y se acidula con HCl diluido. El precipitado es clorhidrato de 16-octilamino-pregnenolona. Se suspende en agua la sustancia filtrada y seca y se trata con un equivalente de NaHCO₃. Después de calentar durante una hora se filtra y se seca la 16-octilaminopregnenolona precipitada. Puede cristalizarse en acetona-cloroformo.

EJEMPLO 12

La solución del Ejemplo 3 se trata con 0,5 gramos de KOH en agua a la que se agrega 5 cm³ de piperidina. Se agita la mezcla durante 12 horas y se concentra. Al enfriarse se obtienen cristales de 16-piperidino-pregnenolona.

EJEMPLO 13

La solución, del Ejemplo 3, se trata con 10 cm³ de dietilamina y 0,5 gramos de KOH en 15 cm³ de agua. Después de reposar durante 24 horas, la mezcla se concentra y se enfría, produciendo cristales de 16-dietilamino-pregnenolona.

EJEMPLO 14

La solución, del Ejemplo 3, se trata con 10 cm³ de di-n-heptilamina y 4 cm³ de una solución en alcohol meti-



lico de hidróxido de bencil trimetil amonio al 33%. Se
deja la mezcla en reposo durante 24 horas, y después se
concentra al vacío y se enfría, produciéndose cristales de
16-di-heptilaminopregnenolona, los cuales se separan por
filtración y se secan al vacío.

5

EJEMPLO 15

La solución, del Ejemplo 3, se trata con 0,5
gramos de KOH en agua y 5 cm³ de isohexilamina (4-metila-
milamina). La mezcla de reacción se vierte en agua después
de 18 horas y se filtra el producto bruto. Después de se-
carlo, se cristaliza en acetona-tetrahidrofurano, resultan-
do 16-isohexilaminopregnenolona.

10

EJEMPLO 16

Se disuelve 1 gramo de acetato de 5,16-pregnadien-
3 β -ol-20-ona en 4 c.c. de piperidina y se trata con 0,25
gramos de KOH en 0,3 c.c. de agua destilada. La mezcla se
calienta agitando durante 1 hora, y se continúa agitándola
hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. Se vier-
te la solución en 100 c.c. de agua y se filtra y seca el
precipitado, constituido por 16-(N-piperidino)-pregnenolona.

15

20

EJEMPLO 17

Se disuelve 10 gramos de 16-dehidropregnenolona
en 100 c.c. de tetrahidrofurano y 50 c.c. de β -pípecolina.
A esto se agrega 5 c.c. de colina en metanol al 50%. Se
deja reposar la mezcla durante 12 horas y después se filtra
en agua. Se filtra el precipitado y se seca. El producto
bruto es una mezcla de isómeros de 16-(N- β -pípecolino)-
pregnenolona que pueden separarse por cristalización en he-
xano. También puede separarse por cristalización de la so-
lución metanólica de acetona de los clorhidratos, obtenidos
tratando la solución en acetona-metanol de la mezcla con

25

30



ácido clorhídrico (acuoso o gaseoso). Las bases libres se regeneran mediante tratamiento con un equivalente de carbonato o hidróxido de sodio.

EJEMPLO 18

5 Se trata 1 gramo del acetato de 16-dehidropregnenolona con 5 c.c. de morfolina en 10 c.c. de dioxano y 0,25 gramos de KOH en 0,3 c.c. de agua destilada. La mezcla se calienta durante 1 hora agitando, y se continúa agi-
tándola hasta el día siguiente. Se concentra la mezola al
10 vacío a una temperatura que no exceda de 40° C y se vierte en agua. Se filtra, y se seca al vacío el precipitado de 16-(N-morfolino)-pregnenolona. Puede recristalizarse en hexano-benceno.

EJEMPLO 19

15 Un gramo del producto del Ejemplo 16 se disuelve en 15 c.c. de acetona, y se clarifica la solución filtrándola. Se le agregan 0,393 gramos de ácido d-tartárico en 0,4 c.c. de H₂O, y la mezola se mantiene fría durante la noche. El bitartrato cristalino se filtra, y se seca
20 al vacío. Puede recristalizarse en etanol.

EJEMPLO 20

Se disuelve 1 gramo de cloruro de veratroil y 1,0 gramo de 16-piperidino-pregnenolona en 8 c.c. de piridina seca y se agita durante 2 horas a 50-60° C, dejándola
25 después reposar toda la noche a la temperatura ambiente. Se vierte la solución en agua (no se forma precipitado) y se deja reposar por 2 horas. Entonces se agrega 10% de Na₂CO₃ para obtener el pH de 8-9. Se filtra y se lava en agua el 16-piperidino-pregnenolona-3-veratrato resultante de la
30 precipitación. El producto bruto se puede cristalizar en etanol. De la misma forma pueden prepararse otros ésteres,



tales como el acetato, propionato, benzoato, isobutirato, acetato metil-etílico, etc.

EJEMPLO 21

5 Se disuelve en benceno una muestra del producto del Ejemplo 20 y se trata con una solución etérea absoluta que contenga un 10% de exceso de ácido clorhídrico. Se concentra la mezcla burbujeando N_2 a través de ella. Se filtra el precipitado de clorhidrato de 16-piperidino-pregnenolona-3-veratrato, y puede recristalizarse en etanol.

10

EJEMPLO 22

Se disuelve una muestra del producto del Ejemplo 20 en acetona caliente y se trata con una solución acuosa al 50% de ácido d-tartárico (1,05 equivalentes). Se somete la mezcla al frío durante toda la noche y se filtra. El producto es bitartrato de 16-piperidinopregnenolona-3-veratrato, y puede recristalizarse en etanol.

15

EJEMPLO 23

Se disuelve 4 gramos de 16-piperidinopregnenolona en 40 c.c. de metanol y se trata con 4 gramos de borohidruro de sodio. Se deja que repose la mezcla durante 4 horas, hasta que no burbujee más, y entonces se separa con acetona. Se vierte la mezcla en agua, y se filtra el precipitado de 16-(N-piperidino)-5-pregnen-3 β ,20-diol. Puede recristalizarse en isopropanol.

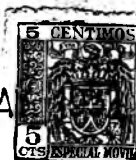
20

25

EJEMPLO 24

Se disuelve la 16-piperidinopregnenolona en 20 volúmenes de ácido acético y se reduce agitando la solución en una atmósfera de hidrógeno con 0,25 partes de carbón vegetal con 10% de paladio. El equivalente en hidrógeno de un doble enlace, queda absorbido, se interrumpe la reducción y se filtra la mezcla, neutralizándola luego con Na_2CO_3 al 10%.

30



El precipitado se filtra, seca, y recristaliza en alcohol diluido. El producto resultante es 16-(N-piperidino)-alopregnan-3 β -ol-20-ona.

EJEMPLO 25

5 5 gramos de 16-dehidropregnenolona en 200 c.c. de benzeno se calientan, agitando con 8 g. de carbonato de plata reciente y seco. Se añade gota a gota y agitando, una solución de 10 g. de tetracetobromoglucosa en 200 c.c. de benzeno, y se destila una cantidad de benzeno equivalente a la solución añadida. Se hierve la mezcla 1/2 hora más y se filtra a través de un tamiz. El líquido madre se concentra hasta sequedad y el residuo siruposo se cristaliza en éter. El producto resultante es 16-dehidropregnenolona-3-glucoso-tetracetato.

15 Como en el Ejemplo 18, se trata una muestra de este producto con morfolina, empleando 1 parte de KOH en 1 volumen de agua, para hidrolizar los grupos acetatos y actuar como catalizador. Se concentra la mezcla a un pequeño volumen al vacío y temperatura inferior a 40° C. Se trata luego con un equivalente de ácido maleico en 2 volúmenes de metanol. Se enfría la mezcla y se filtra el producto, que es maleato ácido de 16-morfolino-pregnenolona-3-glucosa. La base libre se regenera disolviéndola en metanol, tratando con un equivalente de K₂CO₃ en agua y metil-etil-cetona mientras se destila el metanol. El precipitado obtenido al enfriarse, se filtra y se recristaliza en metanol-acetona.

EJEMPLO 26

30 Como en el Ejemplo 16, se tratan 2 gramos de acetato de 16-dehidro-alopregnan-3 β -ol-20-ona. El precipitado obtenido al verter el producto en agua es 16-piperidino-alopregnanolona, el mismo producto que se obtiene en el Ejem-



plo 24.

EJEMPLO 27

Se repite el Ejemplo 17, empleando γ -pipecolina en lugar de β -pipecolina. El producto que se obtiene al precipitar con agua es una 16- γ -pipecolino-pregnenolona, que no es una mezcla de isómeros. Puede purificarse el producto bruto por cristalización en benzeno.

EJEMPLO 28

El producto del Ejemplo 27 se trata con una parte de anhídrido acético en piridina seca y se agita durante 2 horas a 50-60° C. Se vierte la mezcla en agua y se regula el pH a 8-9 con 10% de carbonato de sodio. El precipitado es 16- γ -pipecolino-pregnenolona-3-acetato en bruto, que puede recristalizarse en metanol.

Los compuestos de esta invención comprenden también derivados del pregnano que además del grupo hidroxílico en posición 3, y un grupo cetónico o hidroxílico en posición 20, tienen también uno o más grupos hidroxílicos en posiciones 5, 6, 7, 11 y 12. Los métodos para introducir tales grupos hidroxílicos ya se conocen, mientras que los compuestos que tienen grupos hidroxílicos en las posiciones 7 y 12 obtiémense también por la degradación de la cadena lateral de ácidos biliares. Son típicos de tales compuestos: 6-hidroxi-16-(N-piperidino)-pregnenolona; 7,12-dihidroxi-16-(N- β -pipecolino)-pregnenolona; 16-(N-morfolino)-pregnentirol-3,12,20; 16-(N-piperidino)-5-pregnen-3,5,6,20-tetrol; y 16-(N- β -pipecolino)-3,11,20-triceto-pregnanol-21.

Como ya se ha indicado más arriba, los radicales heterocíclicos pueden substituirse por uno o más radicales alquílicos. Algunos ejemplos de los productos que se obtienen mediante las aminas cíclicas así substituídas son los

16 MAY 1966



siguientes: 16-(N- β , β -dimetilpiperidino)-pregnenolona; 16-(N-3-etil-meta-tiazolidino)-pregnendiol; clorhidrato de 16-(N-5-metil-hexahidropirimidino)-pregnandiol-3-acetato; y 16-(N-3,5-dietil-piperidino)-pregnenolon-3-acetato-bitartrato.

Estos compuestos pueden administrarse oralmente o por inyección en dosis de unos 5 a 100 mg. por día. Se distinguen en comparación con los alcaloides Veratrum por gozar de una acción terapéutica considerablemente más elevada, y por la ausencia casi completa de efectos secundarios.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la elaboración de esteroides 16-hetero-sustituídos, que consiste en hacer reaccionar un esteroide Δ^{16} con un átomo de carbono en la posición 20 unido a un átomo electronegativo por un enlace no saturado, con una amina o tiol orgánicos con un átomo de hidrógeno activo, en presencia de un catalizador básico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el catalizador básico es un compuesto básico de un metal alcalino.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el catalizador básico es un hidróxido de amonio cuaternario.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el compuesto con un átomo de hidrógeno activo es una amina.

5.- Procedimiento, de acuerdo con cualquiera de



las reivindicaciones 1 a 4, en el cual la amina es una amina secundaria.

5 6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la amina es una amina alifática.

7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual la amina es una amina cíclica.

10 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la amina es una amina heterocíclica saturada.

15 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, en el cual la amina es la piperidina o sus productos de sustitución alquílicos y polialquílicos, una oxacilidina, una oxazolidina, una hexahidrodiazina o su producto de sustitución alquílico, o una tiazolidina o su producto de sustitución alquílico.

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la amina es una aril amina.

20 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la amina es una amina aralquílica.

12.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que incluye la fase de convertir en una sal el esteroide 16-amínico obtenido.

25 13.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el compuesto que tiene un átomo de hidrógeno activo es un tiol.

14.- Procedimiento según la reivindicación 13, en el cual el tiol es alifático.

30 15.- Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el tiol es aromático.

16 MAY.



16.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual el compuesto de partida tiene un doble enlace, además de aquél entre los carbonos 16,17 comprendiendo también la fase de someter el esteroide no saturado 16-hetero-substituído que se obtiene, a una hidrogenación limitada para saturar el doble enlace.

17.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el cual el compuesto de partida es un esteroide Δ^{16} -20-ceto.

18.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el cual el esteroide de partida se substituye en la posición 17 mediante el grupo $-CO.X$, siendo X un hidrógeno, un alquilo inferior, o un alquilo inferior substituído.

19.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el cual el compuesto de partida se substituye en la posición 17 mediante el grupo $-CO.CH_3$.

20.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual el esteroide es Δ^{16} -pregnen 3-ol-20-ona.

21.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual el compuesto de partida es un compuesto $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-20-ona.

22.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual el esteroide es $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-3-ol-20-ona.

23.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual el compuesto de partida es $\Delta^{5,16}$ -pregnadiendiona-3-20.

24.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el cual el compuesto de partida

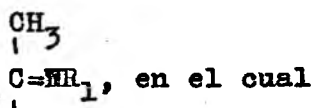


se substituye en la posición 17 mediante el grupo $-CO_2CH_3$, siendo Y un alquilo inferior, hidroxilo o un grupo capaz de convertirse en hidroxilo por medio de la hidrólisis.

5 25.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el cual el compuesto de partida es un esteroide Δ^{16-17} -ciano.

26.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el cual el compuesto de partida tiene un grupo carboxílico esterificado en la posición 17.

10 27.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el cual el compuesto de partida tiene en la posición 17 el grupo



15 R_1 es un grupo alquílico o arílico.

20 28.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y 24 a 27, en el cual el compuesto de partida se substituye en la posición 3 por oxígeno cetónico, hidroxilo, o un grupo capaz de convertirse en hidroxilo por medio de la hidrólisis.

25 29.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el cual el compuesto de partida tiene un grupo 3-hidroxilo, comprendiendo además las fases de esterificar el grupo 3-hidroxilo después de la formación del compuesto 16-hetero, y convertir luego en sal el éster amínico terciario obtenido.

30 30.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y 24 a 27, en el cual el compuesto de partida contiene un grupo 3-glucósido.

31.- Procedimiento para la obtención de esteroides 16-hetero-substituidos.

203668

- 25 -

16 MAY



Esta memoria consta de veinticinco páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 16 Mayo 1952.

P.A.

JOSE M. BOLIBAR