

205741

PATENTE DE INVENCION

20 OCT 1951



CIBA. Case 2895.

205.741

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres
"de 20,21-cetoles de la serie de pregnano".

=====

SOLICITANTE: C I B A, Société Anonyme, entidad suiza,
domiciliada en BASILEA, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a la obtención de ésteres furano-2-carboxílicos de 20,21-cetoles, terapéuticamente activos, de la serie de pregnano.

- Como 20,21-cetoles, terapéuticamente activos de la serie de pregnano, pueden citarse en primer lugar:
5. el Δ^4 -3,20-diceto-21-oxi-pregneno; el Δ^5 -20-ceto-3,21-dioxi-pregneno; el Δ^4 -3,20-diceto-11,21-dioxi-pregneno;
 - α el Δ^4 -3,20-diceto-17 α ,21-dioxi-pregneno; el Δ^4 -3,20- α diceto-11,17 α ,21-trioxi-pregneno y el Δ^4 -3,11,20-triceto-
 10. α 17 α ,21-dioxi-pregneno.

205741

- 2 -



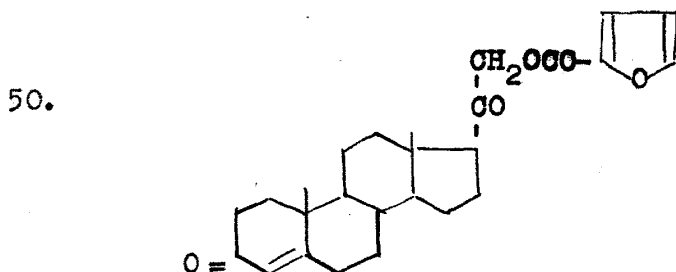
Ahora bien; hemos descubierto que se puede llegar a compuestos muy valiosos si se transforman 20,21-cetoles de la serie de pregnano, terapéuticamente activos, en ésteres del ácido furano-2-carboxílico. Así, por ejemplo, el Δ^4 -3,20-diceto-21-furoilo-(2)-oxi-pregneno posee un valor de umbral notablemente más bajo y resulta de efecto más largo que el Δ^4 -3,20-diceto-21-acetoxi-pregneno, conocido como específico. Pero, también es claramente superior, por ejemplo, al Δ^4 -3,20-diceto-21-benzoiloxi-pregneno, mostrando un valor de umbral más bajo.

Los ésteres del ácido furano-2-carboxílicos según la presente invención pueden obtenerse de acuerdo con métodos usuales. Así, por ejemplo, puede ponerse en reacción el ácido furano-2-carboxílico, o sus derivados reactivos, con correspondientes 20,21-cetoles de la serie de pregnano, en presencia o ausencia de agentes de condensación. Asimismo resulta posible hacer reaccionar el ácido furano-2-carboxílico, o sus sales, sobre ésteres reactivos de 20,21-cetoles, especialmente de los hidrácidos halógenos. Pueden también obtenerse los nuevos ésteres, si se realiza la síntesis de los pregnano-20,21-cetoles de tal modo para que resulten directamente los 21-furoatos. Así, por ejemplo, resulta particularmente ventajoso, si se parte, en la obtención de los nuevos ésteres, de 21-diazocetonas de la serie de pregnano y de ácido furano-2-carboxílico.

En los siguientes ejemplos se describe la invención con más detalle, 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.

45. 2 partes en peso de desoxicórticosterón se disuelven en 5 partes vol. de piridina absoluta y se agregan, refrigerando con hielo y solución de sal, 2 partes vol. de cloruro del ácido furano-2-carboxílico. Después de reposar durante 40 horas a -15° C., se precipita, con refrigeración, el producto de reacción por medio de hielo y agua. El desoxicórticosterón-fuorato-(2), de la fórmula



funde, una vez redisuelto, en una mezcla de acetona y metanol, a $178^{\circ}5-179^{\circ}5^{\circ}$ C.; $[\alpha]_D^{21} = 208 \pm 4^{\circ}$ (c = 1,00 en cloroformo).

55. EJEMPLO 2.

60. A 2 partes en peso de $\Delta^5-3\beta$ -oxi-20-ceto-21-diazo-pregнено y 20 partes vol. de xilol, se adicionan 5 partes en peso de ácido furano-2-carboxílico, calentando hasta que termine el desarrollo de nitrógeno. A continuación se agrega éter y se agita con solución diluida de sosa y agua. Una vez secado con sulfato sódico y filtrado, se evapora la solución éter-xilólica, primero a presión normal y después en el vacío de chorro de agua. Se oxida el 21-furoato del Δ^5-20 -ceto- 3β ,21-dioxi-pregнено, así
65. obtenido, según Oppenauer, con ciclohexanona y el isopropilato de aluminio, con objeto de obtener el furcato de desoxicórticosterón. Este funde, una vez redisuelto, en



una mezcla de acetona y metanol, a 178'5-179'5 \pm C.

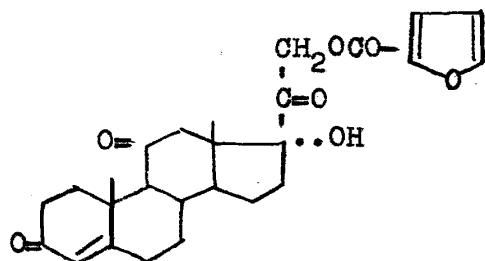
EJEMPLO 3.

70. 1 parte en peso de Δ^4 -3,20-diceto-21-cloro-pregneno se mezcla con 50 partes vol. de acetona seca. Después de adicionar 1 parte en peso de sal sódica, finamente pulverizada, del ácido furano-2-carboxílico, se hierve la mezcla durante 10 horas al reflujo. A la mezcla de reacción enfriada se agregan después cloroformo, éter y agua. Después del lavado, secado y evaporación de la solución orgánica, se recristaliza el residuo en una mezcla de acetona y metanol. El furato del desoxicórticosterón así formado funde a 178'5-179'5 \pm C.

80. EJEMPLO 4.

- A una solución compuesta de 1 parte en peso de Δ^4 -3,11,20-triceto-17 α ,21-dioxi-pregneno en 10 partes vol. de piridina seca, se agregan, refrigerando con una mezcla de hielo y sal, 2 partes vol. de cloruro del ácido furano-2-carboxílico. Se deja reposar durante la noche la mezcla de reacción a -15 \pm C., adicionando luego de refrigerar con cuidado, hielo y separando por filtración el producto de reacción precipitado, lavándolo con agua. Se hierve el residuo de filtración con 30 partes vol. de acetona.
90. El producto que se precipita de la solución enfriada, se recristaliza a continuación en una mezcla de alcohol y cloroformo. El Δ^4 -3,11,20-triceto-17 α -oxi-21-furóilo-(2)-oxi-pregneno así obtenido, que tiene la fórmula

95.



20 OCT.



funde a 255-257° C.; $[\alpha]_D^{20} = +242 \pm 6$ (c = 0'544 en cloroformo).

100.

EJEMPLO 5.

1 parte en peso de Δ^4 -3,20-diceto-17 α ,21-dioxi-pregneno se disuelve en 10 partes vol. de piridina anhidra, agregando, bajo refrigeración con una mezcla de hielo y sal, 2 partes vol. de cloruro del ácido furano-2-

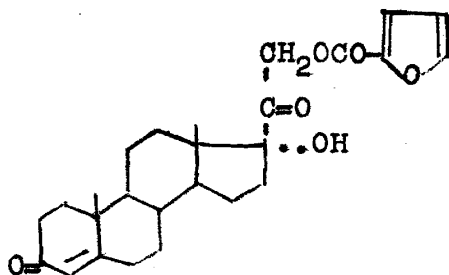
105.

carboxílico. Se deja reposar la mezcla de reacción durante 16 horas a -15°C. y luego, refrigerando, se adiciona con cuidado hielo y después agua, filtrando el producto precipitado. El residuo de filtración, lavado con agua, se hierve con 30 partes vol. de acetona. Después se enfría la

110.

solución y se deja cristalizar. Redisolviendo en una mezcla de cloroformo y alcohol, el Δ^4 -3,20-diceto-17 α -oxi-21-furcilo-(2)-oxi-pregneno, así obtenido, de la fórmula

115.



funde a 223-233'5° C.; $[\alpha]_D^{20} = +182 \pm 4$ (c = 0'900 en cloroformo).

N O T A

120.

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

125.

que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fecha 18 de Octubre de 1951, nº 72861,



- 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
130. Patente de Invención, por 20 años, en España: " Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de 20,21-cetoles de la serie de pregnano"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1ª.= Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de 20,21-cetoles de la serie de pregnano, caracterizándose porque se transforman 20,21-cetoles, terapéuticamente activos, de la serie de pregnano, en ésteres del ácido furano-2-carboxílico que se preparan haciendo reaccionar el ácido furano-2-carboxílico o sus derivados reactivos, tales como halogenuros, ésteres o anhídridos, con correspondientes 20,21-cetoles de la serie de pregnano, en presencia o ausencia de agentes de condensación.
135. 2ª.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se hace reaccionar el ácido furano-2-carboxílico o sus sales, sobre ésteres reactivos de 20,21-cetoles, especialmente de los hidrácidos halógenos.
140. 3ª.= Procedimiento según reivindicación 1ª, caracterizándose porque se efectúa la síntesis de los pregnano-20,21-cetoles de tal modo para que se obtengan directamente los 21-furoatos.
145. 4ª.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque dicho procedimiento resulta particularmente ventajoso, partiendo, en la obtención de los nuevos ésteres, de 21-diazocetonas de la serie de pregnano y de ácido furano-2-carboxílico.
150. 5ª.= Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de 20,21-cetoles de la serie de pregnano; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.
- 155.

205741

- 7 -

20



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

Madrid, 11 de octubre de 1952.

CIBA, Société Anonyme.
P.P. de J. GOMEZ ACEBO y MOBE.