



231619

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 230.081"
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANALOGOS DE HORMO-
NAS ESTEROIDES SUBSTITUIDOS EN LA POSICION 4", a favor de la
firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, residente en MI-
LAN, (Italia), via F. Turati, 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a mejoras en el ob-
jeto de la patente principal n° 230.081, por "Procedimiento
para la preparación de análogos de hormonas esteroideas subs-
tituidos en la posición 4".

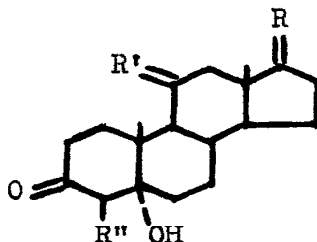
5. Los nuevos derivados de hormonas esteroideas substi-
tuídos en las posiciones 4beta y 5alfa según la presente in-
vención son preparados de los 4alfa,5-epoxi-3-keto-esteroi-
des, cuya preparación fué descrita en la solicitud de patente
Serial N° 31886, depositada en 20 de Julio de 1955 y titula-
10. da: "Análogos de hormonas esteroidales substituidos en la po-



sición 4", de la solicitante.

231619

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser representados por la fórmula estructural



en la cual R es (H)COCH₃; =O; (H)COCH₃; (H)COCH₂OCOCH₃;

5.

(OH)COCH₂OCOCH₃

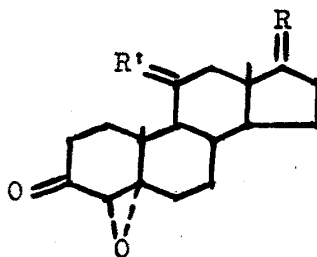
R' es H₂; (H)OH; =O

R'' es OH; aciloxi; Br, Cl, F.

Los compuestos que son objeto de la presente invención presentan una actividad farmacológica y son útiles para la síntesis de otros esteroides substituídos en las posiciones 4 y 5.

10.

Los nuevos esteroides son preparados haciendo reaccionar los 4alfa,5-epoxi-3-keto-esteroides representados por la fórmula estructural



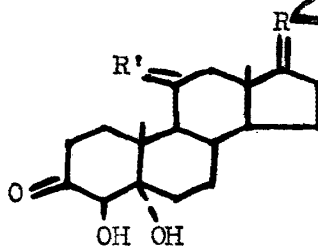
15.

en la cual R y R' tienen el significado mencionado anteriormente, con ácidos minerales en un disolvente orgánico.

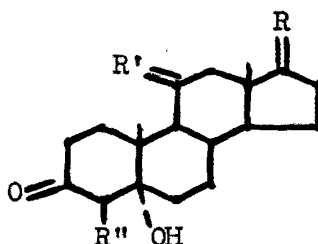
Por ejemplo, al utilizar ácido sulfúrico diluído en solución acetónica, se obtiene los 4beta,5alfa-diol-3-keto-esteroides, representados por la fórmula estructural



231619



5. en la cual R y R' tienen el significado previamente mencionado. En tales compuestos sólo se puede acilar normalmente el grupo hidroxílico existente en la posición 4. Por el contrario, cuando se hace reaccionar los 4alfa,5-epoxi-3-keto-esteroides con un ácido halogenado en un disolvente orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico en ácido acético, se obtiene los 4beta-halo-5alfa-hidroxi-3-keto-esteroides representados por la fórmula estructural



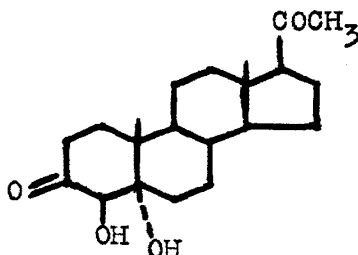
10. en la que R y R' tienen el significado mencionado anteriormente y R'' es un halógeno.

En estos compuestos el grupo hidroxílico de la posición 5 no puede ser acilado en las condiciones usuales.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitar su alcance.

15. EJEMPLO 1.

Alopregnano-4beta,5alfa-diol-3,20-diona





231619

Se disuelve 0.5 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-3,20-diona de punto de fusión 175°C en 20 ml de acetona y se los trata con 1 ml de H₂SO₄ diluido (1 vol. de H₂SO₄ / 3 vol. de H₂O) a temperatura ambiente durante 96 horas.

5. La solución es diluida con agua helada y extraída con acetato de etilo. Los extractos son lavados con agua y secados; el disolvente es evaporado. El residuo es recristalizado de acetona. Se obtiene 120 mg de cristales que tienen un punto de fusión de 238-240°C, los cuales no reducen el nitrato de plata amoniado y no presentan ninguna absorción ultravioleta entre 220 y 300 mμ.

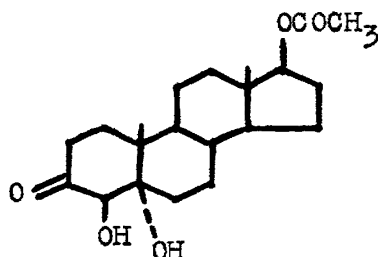
	encontrado %:	C	72.65;	H	9.41
para C ₂₁ H ₃₂ O ₄	calculado %:		72.38		9.36

15. Una muestra del diol es acetilada con anhídrido acético y piridina durante la noche, a temperatura ambiente. Después de la manufactura usual se obtiene el 4-monoacetato de punto de fusión 225-227°C,

	encontrado %:	C	70.53;	H	8.92
para C ₂₃ H ₃₄ O ₅	calculado %:		70.77;		8.78

20. E J E M P L O 2.

Androstano-4beta,5alfa,17beta-triol-3-ona-17-acetato



25. Se hierve 0.5 g de acetato de 4alfa,5-epoxi-androstano-17beta-ol-3-ona de punto de fusión 172-173°C con 20 ml de acetona y 1 ml de H₂SO₄ diluido (1 vol. de H₂SO₄ / 3 vol. de H₂O) durante 1 hora. El precipitado es diluido con agua, ex-



231619

traído con acetato de etilo y tratado de la manera usual.

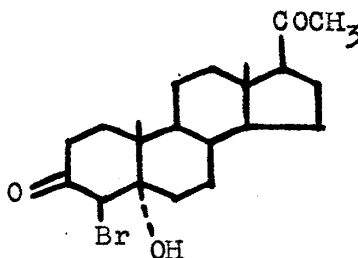
Después de recristalización de éter se obtiene 130 mg de diol de punto de fusión 213-215°C,

encontrado %: C 69.07; H 9.28

5. para C₂₁H₃₂O₅ calculado %: 69.20; 8.85

E J E M P L O 3.

4beta-bromo-alopregnano-5alfa-ol-3,20-ona



10. Se disuelve 0.5 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-3,20-diona de punto de fusión 175°C en 8 ml de ácido acético y se los hace reaccionar con 0.5 ml de ácido acético saturado con HBr anhidro, a temperatura ambiente durante 15 minutos.

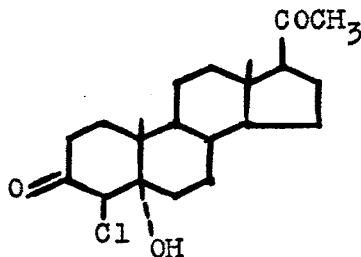
15. La mezcla de reacción es enfriada y el precipitado filtrado y lavado con alcohol absoluto. Por recristalización de acetona se obtiene 550 mg de bromhidrina de punto de fusión 193-194°C,

encontrado %: Br 19.37

para C₂₁H₃₁O₃Br₂ calculado %: 19.25

E J E M P L O 4.

4beta-cloro-alopregnano-5alfa-ol-3,20-diona



231619



Se disuelve 0.2 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-3,20-
-diona de punto de fusión 175°C en 2 ml de ácido acético y se
los deja durante 1 hora a temperatura ambiente con 0.2 ml de
ácido acético saturado con HCl anhidro. El precipitado es fil-
trado, lavado con éter, secado y recristalizado de acetona.

Se obtiene 150 mg de clorhidrina, punto de fusión 238-240°C,

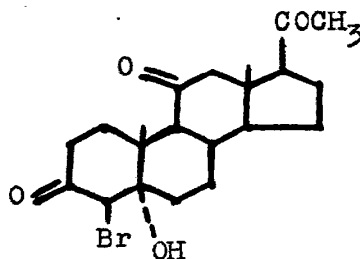
encontrado %: C 68.84; H 8.58

para $C_{21}H_{31}O_3Cl$

calculado %: 68.67; 8.51

E J E M P L O 5.

10. 4beta-bromo-alopregnano-5alfa-ol-3,11,20-triona



Se trata 0.5 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-3,11,20-
-triona de punto de fusión 235°C con ácido acético y HBr tal
como se ha descrito en el ejemplo 3. Se obtiene 270 mg de
bromhidrina de punto de fusión 193-195°C,

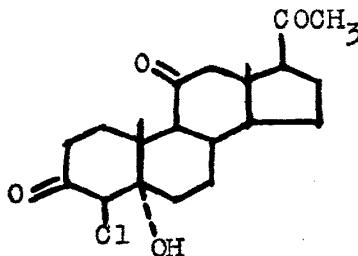
15. encontrado %: Br 18.65

para $C_{21}H_{29}O_4Br$

calculado %: 18.78

E J E M P L O 6.

4beta-cloro-alopregnano-5alfa-ol-3,11,20-triona



Se disuelve 0.2 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-3,11,20-

231619



-triona de punto de fusión 235°C en 5 ml de ácido acético, se los trata con 1 vol. de ácido acético saturado con HCl anhidro y se los deja durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado es filtrado y recristalizado de acetona. Se obtiene 0.15 g de clorhidrina de punto de fusión 246-248°C,

5.

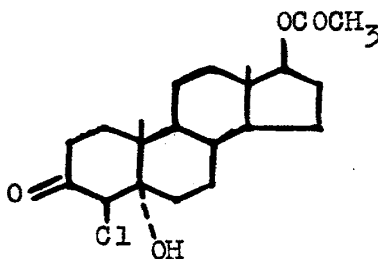
encontrado %: Cl 9.09

para $C_{21}H_{29}O_4Cl$

calculado %: 9.30

E J E M P L O 7.

4beta-cloro-androstano-5alfa,17beta-diol-3-ona-17-acetato



10. Se disuelve 0.2 g de acetato de 4alfa,5-epoxi-androstano-17beta-ol-3-ona de punto de fusión 172°C en 1 ml de ácido acético y se los trata con 0.5 ml de ácido acético saturado con HCl anhidro, y se los deja durante 30 minutos. La solución es diluída con H₂O, el precipitado es filtrado, secado y recristalizado de alcohol metílico. Se obtiene 70 mg de clorhidrina de punto de fusión 202-204°C,

15.

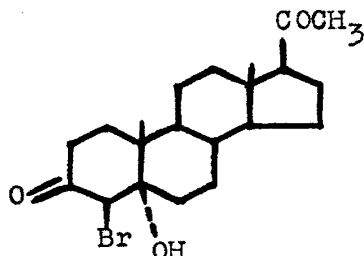
encontrado %: C 65.68; H 8.32

para $C_{21}H_{32}O_4Cl$

calculado %: 65.86; 8.15

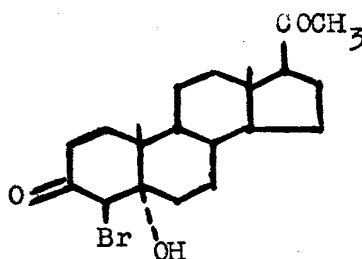
El producto no es estable y es convertido en acetato de 4-cloro-testosterona.

20.

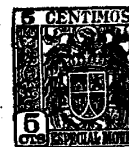
E J E M P L O 8.4beta-bromo-alopregnano-5alfa-ol-3,20-diona

23.019

5. 0.15 g de acetato de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-llalfa-ol-3,20-diona de punto de fusión 188-190°C son tratados como en el ejemplo 3. Se obtiene 0.1 g de bromhidrina de punto de fusión 193-194°C, (punto de fusión de la mezcla con el compuesto del ejemplo 3, 193-194°C).

E J E M P L O 9.4beta-bromo-alopregnano-5alfa-ol-3,20-diona

10. Se trata 0.5 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-llbeta-ol-3,20-diona de punto de fusión 195-198°C como en el ejemplo 3. Se obtiene 0.25 g de bromhidrina de punto de fusión 190-192°C (punto de fusión de la mezcla con la bromhidrina preparada según el ejemplo 3, 192-194°C).
15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, desarrollarse con los medios, tiempos, temperatu-



ras y aparatos más convenientes en cada caso, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

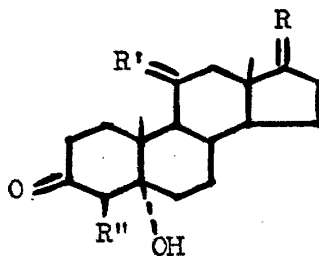
237019

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 5381 del 11 de Abril de 1956.

5.

1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 230.081 por "Procedimiento para la preparación de análogos de hormonas esteroideas substituídos en la posición 4, representados por la fórmula estructural general



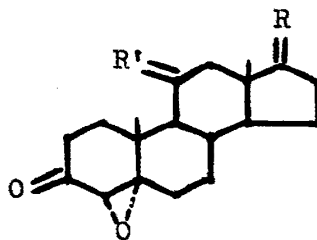
10. en la cual R es (H)OCOCH₃; =O; (H)COCH₃; (H)COCH₂OCOCH₃; (OH)COCH₂OCOCH₃

R' es H₂; (H)OH; =O

R'' es OH; aciloxi; Br, Cl, F,

las cuales presentan actividad farmacológica y son útiles como intermediarios de síntesis de otros esteroideas substituídos en las posiciones 4 y 5, caracterizadas porque comprenden el reaccionar un 4alfa,5-epoxi-3-keto-esteroide comprendido en la fórmula general

15.



231619

(en la cual R y R' tienen el significado mencionado anteriormente), con un ácido mineral en un disolvente orgánico.

- 2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se utiliza, como ácido mineral, ácido sulfúrico diluido, y como disolvente orgánico, acetona.
- 5. 3. Mejoras según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizadas porque el producto obtenido es un 4beta,5-alfa-diol-3-keto-esteroide.
- 10. 4. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque como ácido mineral se utiliza un ácido halogenhídrico, y el disolvente orgánico es ácido acético.
- 5. 5. Mejoras según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque el producto obtenido es un 4beta-halo-5alfa-hidroxi-3-keto-esteroide.
- 15. 6. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 230.081 por "Procedimiento para la preparación de análogos de hormonas esteroides substituídos en la posición 4".

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 30 de Octubre de 1956.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

p. p.

tr:mor
mp.



231620

231620

C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 230.081"
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANALOGOS DE HORMO-
NAS ESTEROIDES SUBSTITUIDOS EN LA POSICION 4", a favor de SO-
CIETA FARMACEUTICI ITALIA, de nacionalidad italiana, domici-
liada en MILAN, (Italia), via F, Turati 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente certificado de adición se refiere a "Me-
joras en el objeto de la patente principal n° 230.081" por
"Procedimiento para la preparación de análogos de hormonas
esteroides substituídos en la posición 4".

5. En la patente italiana principal (solicitud de paten-
te Serial N° 10596/55, depositada en 20 de Julio de 1955),
titulada "Análogos de hormonas esteroidales substituídos en
la posición 4 y procedimiento para su obtención", hemos di-
vulgado la preparación de nuevos 4,5-epoxi-3-keto-esteroides
10. como materiales de partida para la síntesis de nuevos este-
roides, substituídos en la posición 4, que tienen actividades



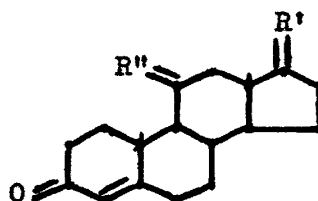
231620

29 05

farmacológicas muy interesantes y son útiles como intermedios para la síntesis de otros esteroides substituídos en la posición 4.

5. Los 4,5-epoxi-3-keto-esteroides utilizados como materiales de partida en la invención mencionada anteriormente, son preparados haciendo reaccionar un 3-keto- Δ^4 -esteroide disuelto en un disolvente orgánico, preferiblemente mezclable con agua, tal como etanol, metanol, etc., con peróxido de hidrógeno en un medio alcalino. Por esta reacción se obtiene
10. 4,5-epóxidos beta- y alfa-epiméricos, los cuales son fácilmente separados y purificados por cristalización y cromatografía.

15. En la preparación de los 4,5-epoxi-3-keto-corticosteroides, esto es, de compuestos que tienen un grupo alfa-ketólico o dihidroxiacetónico en la posición 17 del núcleo esteroidal, tal como está indicado en la fórmula siguiente:



en la cual R' es (H)COCH₂OH; (OH)COCH₂OH

R'' es H₂; (H)OH; =O

20. la acción del peróxido de hidrógeno alcalino no sólo tiene por resultado la formación del 4,5-epóxido, sino que también produce la oxidación de la cadena lateral, con lo que presenta una notable reducción en rendimiento.

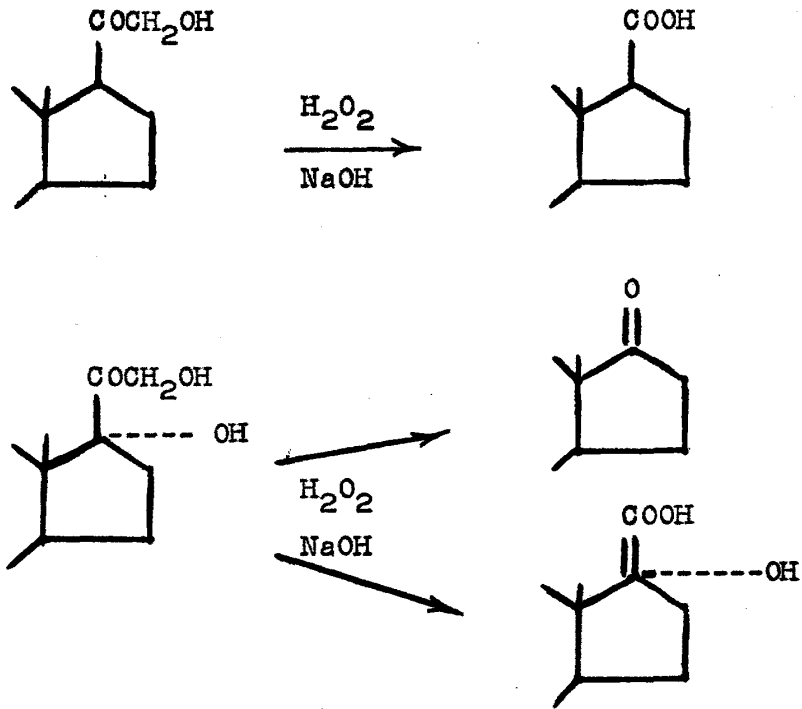
25. En caso de un grupo keto en la posición 17, junto con el esperado 4,5-epóxido también se obtiene el epóxido del ácido 17-carboxílico, mientras que en el caso de un grupo di-



231620

29 06

hidroxiacetónico en la posición 17, se obtiene los ácido-epóxidos 17-ketona- y 17alfa-hidroxi-17-carboxílicos según resulta evidente de las siguientes fórmulas parciales:



No se ha alcanzado ningún efecto útil al utilizar los ésteres normales de estos esteroides, tales como acetato, propionato, benzoato, porque estos ésteres son saponificados rápidamente en solución alcalina.

5.

Ahora hemos encontrado, y este es el objeto de la presente invención, que la cadena lateral de los corticosteroides puede ser protegida con seguridad contra los agentes oxidantes álcali y alcalinos bloqueando el grupo hidroxilo en posición 21 por esterificación con cloruro de trifenilmetilo. Los éteres trifenilmetílicos son preparados haciendo reaccionar cloruro de trifenilmetilo con el 21-hidroxi-esteroide en piridina anhidra, calentando en baño maría durante 1-8 horas o manteniendo la mezcla reaccional a temperatura ambiente du-

10.

15.



231620

29

rante 2 a 20 días. Los éteres trifenilmetílicos son separados tal como sigue: la solución es diluída con hielo, el precipitado es filtrado y extraído repetidamente con gasolina (punto de ebullición 80-90°C) para separar trifenilcarbinol formado del cloruro de trifenilmetílico que no ha reaccionado. Entonces el residuo es recristalizado de un disolvente orgánico (preferiblemente alcohol metílico) completamente libre de trazas de ácido, o es purificado por cromatografía.

5.

10.

Los éteres trifenilmetílicos de los corticosteroides, que son el objeto de la presente invención, son sólidos fácilmente cristalizables, insolubles en agua, gasolina, benceno, éter, y fácilmente solubles en metanol o etanol, cloroforno y piridina. Son estables a los álcalis pero son escindidos fácilmente por agentes ácidos.

15.

El 21-hidroxi-esteroide puede ser recuperado cuantitativamente por hidrólisis de los éteres trifenilmetílicos con ácidos, por ejemplo calentando el éter trifenilmetílico con 80% de ácido acético durante 30 minutos, diluyendo con agua, filtrando el trifenilcarbinol precipitado y extrayendo los licores madre con un disolvente orgánico.

20.

Otros métodos para escindir los éteres trifenilmetílicos consisten en tratarlos con ácido clorhídrico en cloroforno o con ácido bromhídrico en ácido acético.

25.

A causa de su fácil formación y escisión, los éteres trifenilmetílicos de corticosteroide son útiles para preparar derivados que puedan ser purificados más fácilmente y sean más estables que los compuestos no eterificados.

30.

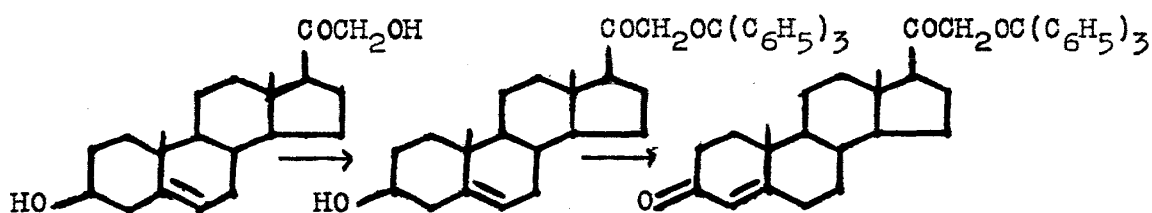
Otra utilización muy importante de los éteres trifenilmetílicos de corticosteroides está basada en el hecho de que sólo los alcoholes primarios reaccionan fácilmente con el

231620



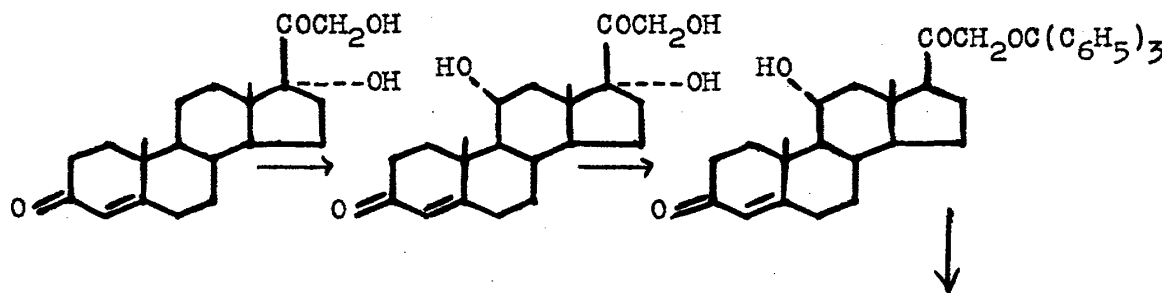
cloruro de trifenilmetilo, en ausencia de un exceso de cloruro. De esta manera se puede proteger por esterificación un grupo hidroxílico primario y las reacciones deseadas pueden ser efectuadas sucesivamente sobre el alcohol secundario.

5. Por ejemplo, el Δ^5 -pregnen-3beta,21-diol puede ser esterificado en la posición 21 y oxidado sucesivamente a derivado 3-keto- Δ^4 , según Oppenhauer



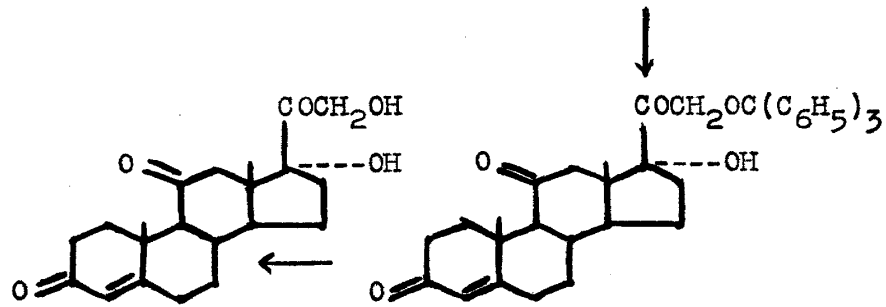
de este derivado 3-keto- Δ^4 se obtiene la desoxicorticosterona escindiendo el radical trifenilmetílico.

10. Otro ejemplo de la utilidad de estos éteres es el siguiente: del compuesto S, (Δ^4 -pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona) se prepara el compuesto epi-F por oxidación con Rhizopus nigricans 6227b, según la patente estadounidense N° 2.602.769. A fin de obtener la cortisona de estos compuestos, el grupo 21-hidroxilo tiene que ser protegido selectivamente. Esto puede ser alcanzado tal como se ilustra por las siguientes fórmulas:





231620



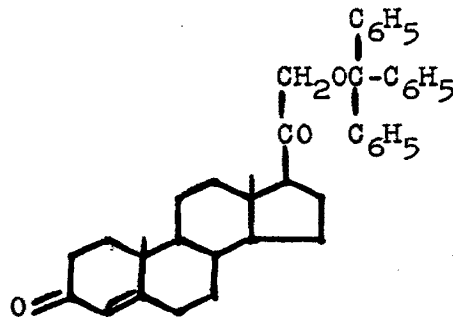
En los ejemplos mencionados anteriormente el método de acetilación convencional no es selectivo y proporciona los correspondientes diacetatos.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitar su alcance.

5.

E J E M P L O 1.

Eter trifenilmetílico de desoxicorticosterona



Se calienta 0.5 g de desoxicorticosterona con 2.5 ml de piridina anhidra y 0.5 g de cloruro de trifenilmetilo en baño maría durante 2 horas. Se añade hielo y el todo es mantenido a 5°C durante 2 horas. El precipitado es separado por decantación, lavado dos veces con agua y recogido con alcohol metílico. Se separa 0.37 g de un producto que tiene un punto de fusión de 170-172°C.

10.

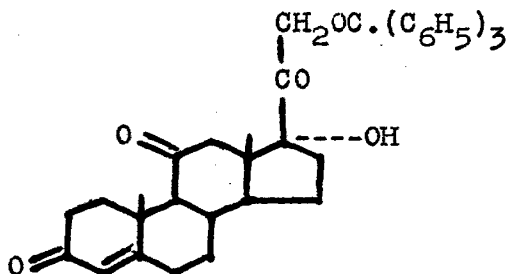
15.

para $C_{40}H_{44}O_3$

Encontrado %:	C	83.02;	H	7.77
calculado %:		83.88;		7.74



231620

EJEMPLO 2.Eter trifenilmetílico de cortisona

5. Se disuelve 8.8 g de cortisona en 46 ml de piridina anhidra y se los trata con 6.82 g de cloruro de trifenilmetilo (cantidad equimolar) a temperatura ambiente durante 16 días. Se añade hielo y el todo es dejado en agua helada durante algunas horas. El precipitado es filtrado, lavado con agua, secado y extraído 4 veces con gasolina hirviendo (punto de ebullición 80-90°C), a fin de eliminar el trifenilmetil-
10. -carbinol. La solución es filtrada y el precipitado disuelto en 120 ml de benceno; se efectúa la cromatografía a través de 250 g de Florisil. Las fracciones eluidas con cloruro de metileno después de recristalización de alcohol metílico destilado sobre sodio, dan 8.25 g de 21-trifenilmetoxicortisona, punto de fusión 225-227°C; $[\alpha]_D^{25} = +99^\circ \pm 4^\circ$ (en CHCl_3).

15. Encontrado %: C 78.90; H 7.00
 para $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_5$ calculado %: 79.70; 7.02

EJEMPLO 3.Cortisona a partir de éter trifenilmetílico de cortisona

20. Se refluja 0.12 g de éter trifenilmetílico de cortisona durante 30 minutos con 2.5 ml de ácido acético al 80%. La solución es vertida en agua, el trifenilcarbinol precipitado es filtrado, y los licores madre, después de adición de



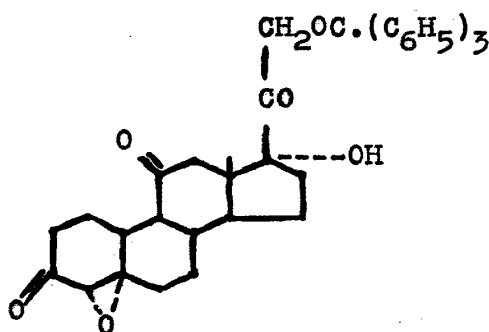
231620

NaCl, son extraídos con acetato de etilo. El acetato de etilo es lavado con una solución de bicarbonato sódico y con agua, secado y destilado. Se obtiene 65 mg de residuo consistente en cortisona, de punto de fusión 218-220°C; punto de fusión de la mezcla con cortisona pura, 220-225°C.

5.

E J E M P L O 4.

4alfa,5-epoxi-alopregnano-17alfa,21-diol-3,11,20-triona-21-trifenilmetiléter



Se disuelven en tibio 1.7 g de éter trifenilmetílico de cortisona en 150 ml de alcohol metílico destilado sobre sodio. La solución es enfriada a 15°C y se añade 2.2 ml de NaOH 4N, y 3.5 ml de peróxido de hidrógeno al 34%. Después de 4 horas a 0°C, se añade 0.45 ml de ácido acético y el todo es vertido en 2 l de agua que contiene 100 g de NaCl, y extraído con acetato de etilo. El extracto es tratado con agua y el disolvente es evaporado. Se obtiene 640 mg de epóxido, punto de fusión 218-220°C, $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ \pm 4^\circ$ en solución de CHCl_3 por cristalización de metanol destilado sobre sodio.

10.

15.

Encontrado %:	C	77.34;	H	6.76
calculado %:		77.64		6.84

20.

para $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{O}_6$

El licor madre consiste en una mezcla de alfa- y beta-epóxido.



231620

EJEMPLO 5.4alfa,5-epoxi-alopregnano-17alfa,21-diol-3,11,20-triona-21-trifenilmetiléter

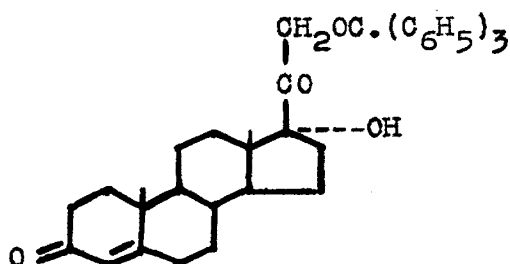
5. Se hierve 0.5 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-17alfa,21-diol-3,11,20-triona-21-trifenilmetiléter con 10 ml de ácido acético al 80% durante 30 minutos.

10. Procediendo como en el ejemplo 3, se obtiene 0.25 g de epóxido bruto que, después de recristalización de acetona-éter, da 0.15 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnan-17alfa,21-diol-3,11,20-triona, de punto de fusión 233-235°C.

	Encontrado %:	C 66.53;	H 7.52
para $C_{21}H_{28}O_6$	calculado %:	67.00	7.50

15. Por acetilación con anhídrido acético y piridina, se obtiene el correspondiente 21-acetato de punto de fusión 248-250°C.

	Encontrado %:	C 65.91;	H 7.34
para $C_{23}H_{30}O_7$	calculado %:	66.01	7.23

EJEMPLO 6.Eter trifenilmetílico del compuesto S

20. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 7 días 8.2 g de compuesto S (Δ^4 -pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona) y 6.6 g de cloruro de trifenilmetilo disueltos en 40 ml de piridina. La solución es diluída con hielo y después de reposar durante 2 horas, el precipitado es filtrado, lavado con



290

231620

agua, secado y extraído con gasolina caliente (punto de ebullición 80-90°C), para eliminar el trifenilmetil-carbinol, secado nuevamente y recristalizado de metanol destilado sobre sodio. Se obtiene 9 g de producto, punto de fusión 210-212°C.

5.

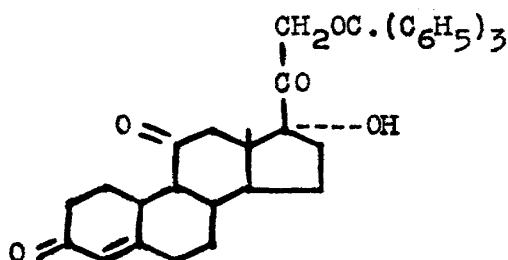
Encontrado %: C 81.42; H 7.52

para C₄₀H₄₄O₄

calculado %: 81.60; 7.53

E J E M P L O 7.

Eter trifenilmetílico de Δ¹-dehidrocortisona



10. Se trata 0.3 g de Δ¹-dehidrocortisona disueltos en 1.5 ml de piridina anhidra, con 0.23 g de cloruro de trifluorometilo y son dejados reposar durante 6 días a temperatura ambiente. La solución es diluída con hielo, el precipitado es filtrado, lavado con agua, secado y extraído con gasolina que hierve a 80-90°C. El residuo es recristalizado de metanol

15. destilado sobre sodio. Se obtiene 0.25 g de un producto que tiene un punto de fusión de

Encontrado %: C 79.79; H 6.74

para C₄₀H₄₀O₅

calculado %: 79.97; 6.71

E J E M P L O 8.

20. Acetato de desoxicorticosterona a partir de la Δ⁵-pregnen-3βeta,21-diol-20-ona

Se esterifica 2.6 g de Δ⁵-pregnen-3βeta,21-diol-20-ona de punto de fusión 178-180°C, con 2.18 g (cantidad equimolecular) de cloruro de trifluorometilo en 13 ml de piridina



231020 290

- a temperatura ambiente durante 3 días. Se añade hielo y luego se filtra. El precipitado es secado y fraccionado por cromatografía sobre Florisil. La fracción eluída con cloruro de metileno consiste en trifenilcarbinol, mientras que de las
5. otras fracciones eluídas con cloruro de metileno (que no reduce el AgNO_3 amoniacal) se obtiene 1.9 g de Δ^5 -pregnen-3beta,21-diol-20-ona-21-trifenilmetiléter, que son utilizados para el siguiente paso sin otra purificación ulterior.
10. Se oxida 1.6 g de Δ^5 -pregnen-3beta,21-diol-20-ona-21-trifenilmetiléter en 80 ml de tolueno y 15 ml de ciclohexanona, según Oppenhauer, con una solución de 0.8 g de isopropilato de aluminio en 4 ml de tolueno, calentando al punto de ebullición durante 30 minutos. Después de acidificación, destilación al vapor y extracción acostumbrada, se obtiene
15. 1.6 g de desoxicorticosterona-21-trifenilmetiléter bruto. 1.6 g de este producto son refluados durante 30 minutos con 30 ml de ácido acético al 80%. La solución es vertida en agua y extraída con acetato de etilo; la solución de acetato de etilo es tratada con agua, secada y destilada. El residuo es
20. acetilado con piridina y anhídrido acético a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución es diluída con agua y extraída con acetato de etilo. El extracto es lavado con ácido clorhídrico diluído, álcali diluído y agua, secado, y el
25. disolvente es destilado. Se obtiene 1.6 g de producto bruto que, por recristalización de éter, da 0.8 g de acetato de desoxicorticosterona, punto de fusión $150-155^\circ\text{C}$; el punto de fusión de una mezcla con una muestra pura no es rebajado.

E J E M P L O 9.

Acetato de cortisona a partir del compuesto epi-F

30. Se esterifica 1 g de compuesto epi-F (Δ^4 -pregnen-



231620

5. -17alfa,17alfa,21-triol-3,20-diona) obtenido a partir del compuesto S (Δ^4 -pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona) por oxidación con *Rhizopus nigricans* 6227B de acuerdo con la patente estadounidense N° 2.602.769, con una cantidad equimolecular de cloruro de trifenilmetilo en piridina a temperatura ambiente, durante 7 días.

10. Procediendo como en el ejemplo 8, se obtiene 0.8 g del éter 21-trifenilmetílico del compuesto epi-F. Este producto es oxidado por tratamiento con una suspensión de 0.4 g de CrO_3 en 10 ml de piridina a temperatura ambiente durante 16 horas.

15. La mezcla de reacción es diluida con cloruro de metileno, lavada con álcali diluido y con agua, y finalmente seca. El disolvente es evaporado y el residuo es fraccionado por cromatografía sobre Florisil. Las fracciones eluidas con cloruro de metileno son recristalizadas de metanol destilado sobre sodio y dan 0.5 g de 21-trifenil-metoxicortisona de punto de fusión $223-226^\circ\text{C}$, la cual no rebaja el punto de fusión en mezcla con una muestra del producto preparado tal como en el ejemplo 2.

20. Escindiendo el éter trifenilmetílico de cortisona, según el ejemplo 3, y acetilando con anhídrido acético de manera usual, se obtiene el acetato de cortisona, punto de fusión 240°C , idéntico a una muestra pura, con un rendimiento casi cuantitativo.

25. La invención en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por

30.



231620

29 OCT 1966

quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana n°

5. 37.314 del 4 de Mayo de 1956.
 1. Mejoras en el objeto de la patente principal n° 230.081 por "Procedimiento para la preparación de análogos de hormonas esteroideas substituídos en la posición 4", caracterizadas porque comprenden el hacer reaccionar un 21-hidroxiesteroide disuelto en piridina anhidra, con 1-2 mols de cloruro de trifenilmetilo en baño-maría de 1 a 8 horas o a temperatura ambiente de 2 a 20 días.
10.
 2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el derivado 21-trifenilmetoxi es separado de la mezcla de reacción por dilución con hielo, filtrado del precipitado, extracción del precipitado con una gasolina de bajo punto de ebullicion, para eliminar el trifenilcarbinol presente como impureza, y finalmente recristalizando el producto de un disolvente orgánico completamente libre de ácidos.
15.
 3. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el cloruro de trifenilmetilo reacciona selectivamente con el grupo hidroxilo primario en posición 21, incluso cuando están presentes otros grupos alcohólicos en el esteroide.
20.
 4. Mejoras según la reivindicación 1, caracteriza-
- 25.



231620

- das porque los éteres trifenilmetílicos obtenidos son estables a los álcalis y agentes oxidantes alcalinos y protegen la cadena lateral ketólica o dihidroxi-acetónica de los corticosteroides contra las reacciones que usualmente perjudican o destruyen esta cadena lateral.
5. Mejoras según la reivindicación 1, para escindir los éteres trifenilmetílicos de corticosteroides, caracterizadas porque los éteres trifenilmetílicos son hervidos con ácido acético al 80% durante 30 minutos, la solución es diluída con agua, el precipitado, que consiste en trifenilcarbinol, es filtrado, el licor madre es extraído con un disolvente orgánico que es evaporado luego, obteniendo los 21-hidroxiesteroides con rendimientos cuantitativos.
10. Mejoras según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5, caracterizadas porque la Δ^5 -pregnen-3beta,21-diol-20-ona es eterificada selectivamente en la posición 21 con cloruro de trifenilmetilo, con lo que el éter obtenido es oxidado a un derivado 3-keto- Δ^4 según Oppenhauer, y del éter trifenilmetílico de desoxicorticosterona así preparado, se obtiene el acetato de desoxicorticosterona escindiendo el grupo etéreo y acetilando.
15. Mejoras según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5, caracterizadas porque el compuesto epi-F obtenido por oxigenación microbiológica del compuesto S, es eterificado en la posición 21 con cloruro de trifenilmetilo, oxidado en la posición 11 con ácido crómico en piridina, y del éter 21-trifenilmetílico de cortisona así preparado se obtiene el acetato de cortisona escindiendo el grupo etéreo y acetilando.
20. Mejoras en el objeto de la patente principal n^o 230.081 por "Procedimiento para la preparación de análogos de
- 25.
- 30.



290

23 620

hormonas esteroides substituídos en la posición 4".

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Octubre de 1956.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

tr: mor
mp.