

np/

258879

Caso 7091

258879



P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCK & CO. INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY, New Jersey (EE.UU.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides"

-----:oOo:-----

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

Este invento concierne en general a nuevos compuestos esteroides y al procedimiento para su preparación, y en particular a un procedimiento para la obtención de esteroides li-



258879

oxigenados de la serie del pregnano, no saturados en los anillos A y D.

Los nuevos productos del invento se pueden representar por las fórmulas de estructura designadas como Fórmulas 1, 2 y 3 en las hojas de fórmulas anexas a la presente memoria, en las cuales R es un grupo alquilo ligero, como metilo, etilo, propilo o butilo; R' es hidrógeno o un radical acilo de un ácido carboxílico orgánico con 1 a 12 átomos de carbono inclusive; R'' es hidroxilo u oxígeno, y X, hidrógeno o un halógeno. La línea de trazos entre átomos de carbono 1 y 2 indica que puede haber un doble enlace en esa posición.

Los 16-alquil- Δ^{15} -esteroides producidos de conformidad con el presente invento poseen una actividad antiflogística elevada, mucho mayor que la de los esteroides afines, y son particularmente útiles para el tratamiento de artritis y afecciones análogas, porque pueden administrarse por su acción similar a la de cortisona a dosis reducidas, con lo que disminuyen al mínimo los efectos secundarios molestos. También se pueden utilizar como intermediarios para preparar otros esteroides terapéuticamente útiles. Por ejemplo, la reducción del doble enlace en Δ^{15} da 16 β - y 16 α -metilesteroides, de gran actividad fisiológica. Los 16-alquil- $\Delta^{14,16}$ -esteroides y los 16-alquil-15-halo- Δ^{16} -esteroides poseen también actividad antiflogística útil, y son elementos intermedios para la preparación de otros esteroides terapéuticamente provechosos.

Al preparar estos nuevos compuestos químicos, el material de partida utilizado puede ser un 21-acilato de 11-oxígeno-16 α ,17 α -óxido-1,4-pregnadien-3,20-diona, o un 21-acilato de 11-oxígeno-16 α ,17 α -óxido-4-pregnen-3,20-diona (prepara-

258879



dos según se describe más adelante), los cuales pueden identificarse por la estructura representada por la Fórmula 4, donde X, E, R' y R'' tienen los mismos significados de antes.

5 En una forma concreta de realización de nuestro invento se utiliza como materia prima 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 β -metil-16 α , 17 α -óxido-1,4-pregnadien-3,20-diona, que se representa por la Fórmula 5.

10 Se ha comprobado que es posible hacer reaccionar 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 β -metil-16 α , 17 α -óxido 1,4-pregnadien-3,20-diona con cloruro de hidrógeno, en presencia de ácido acético, para formar una mezcla de 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona (I), 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona (II), 15 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16-metil-1,4,14,16-pregnatetraen-3,20-diona (III), y 21-acetato de 9 α -fluoro-15-cloro-11 β , 21-dihidroxi-16-metil-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona (IV), representados por las Fórmulas 6, 7, 8 y 9.

20 La mezcla se resuelve en los cuatro compuestos anteriores por cromatografía en papel, utilizando formamida como fase estacionaria y benceno como fase reveladora. Igualmente pueden emplearse técnicas de cromatografía en columna o de extracción en contracorriente.

25 La función óxido del 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-16 β -metil-16 α , 17 α -óxido-1,4-pregnadien-3,20-diona puede abrirse por reacción con otros ácidos. El bromuro de hidrógeno en ácido acético forma una mezcla de I, II, III, y el 15-bromo análogo de IV. El fluoruro de hidrógeno en tetrahidrofurano da una mezcla de I, II, III y del 15-fluoro 30 análogo al IV. El ácido perclórico acuoso con dioxano da una

253379



mezcla que contiene principalmente I y II.

Las materias primas para el presente procedimiento pueden prepararse a partir de los conocidos compuestos 16 α - o 16 β - alquílicos representados por la Fórmula 10, donde X, R y R" significan lo ya dicho.

El tratamiento de cualquiera de estos compuestos con semicarbazida base y con su clorhidrato produce la correspondiente 3,20-disemicarbazona, de la Fórmula 11, donde R, R" y X son como antes.

Esta última 3,20-disemicarbazona, calentada en ácido acético y anhídrido acético, se convierte en la correspondiente 3,20-disemicarbazona no saturada en 16, representada por la Fórmula 12, donde R, R', R" y X siguen siendo como antes.

La última semicarbazona no saturada en 16, tratada con ácido acético acuoso caliente, se convierte en la correspondiente 3,20-diona, de la Fórmula 13, donde R, R', R" y X significan lo mismo que antes.

Este último compuesto, al tratarlo con un peróxido o un perácido orgánicos, se convierte en el correspondiente 16 α , 17 α -óxido de partida, de la Fórmula 14, donde R, R', R" y X tienen el significado ya sabido.

La siguiente parte experimental ilustra con detalle algunos de los compuestos de este invento, y el procedimiento para obtenerlos. Sin embargo, no debe entenderse este invento limitando así en su espíritu y alcance, pues los entendidos en la materia comprenden que pueden introducirse muchas modificaciones en materiales y métodos sin apartarse del ámbito del invento.

EJEMPLO 12. Preparación y resolución de una mezcla de 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-



258879

diona; 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,14,16-pregnatetraen-3,20-diona; y 21-acetato de 9 α -fluoro-15-cloro-11 β ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona.

5

10

A 200 mg. de al-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metil-16 α ,17 α -oxido-1,4-pregnadien-3,20-diona (preparado como se explica más abajo) en 10 ml. de ácido acético, se añaden 10 ml. de cloruro de hidrógeno al 5% en ácido acético. A los cinco minutos se concentra la mezcla hasta sequedad en vacío, se cubre con benceno, y se concentra de nuevo hasta sequedad.

15

20

25

30

Por cromatografía en papel del residuo, utilizando formamida como fase estacionaria y benceno como fase reveladora, la mezcla de reacción se resuelve en cuatro substancias: 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona; 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,14,16-pregnatetraen-3,20-diona; y 21-acetato de 9 α -fluoro-15-cloro-11 β ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona, respectivamente. Se obtiene 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona de la banda inmediata a la más polar recortada del papel. El esteroide se eluye del papel con metanol. Concentrando el metanol hasta sequedad en vacío, y cristalizando el residuo en acetona y éter, se obtiene 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona, eficaz contra la artritis y enfermedades afines.

De las bandas tercera y cuarta, por tratamiento similar, se obtienen respectivamente 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,14,16-pregnatetraen-3,20-diona y 21-



258879

acetato de 9α -fluoro-15-cloro- 11β , 21-dihidroxi-16-metil-1,4, 16-pregnatrien-3,20-diona.

5 Cuando la reacción se efectúa con bromuro de hidrógeno al 5% en ácido acético, de la cuarta banda se obtiene 21-acetato de 9α -fluoro-15-bromo- 11β , 21-dihidroxi-16-metil-1,4, 16-pregnatrien-3,20-diona. Y si la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano, utilizando fluoruro de hidrógeno como reactivo ácido, la cuarta banda proporciona 21-acetato de 9α -15-difluoro- 11β , 21-dihidroxi-16-metil-1,4, 16-pregnatrien-3, 20 diona.

10 El 21-acetato de 9α -fluoro- 11β , 21-dihidroxi-16 β -metil-16 α , 17 α -óxido-1,4-pregnadien-3,20-diona empleado como material de partida en este ejemplo, se prepara comenzando por la conocida 9α -fluoro- 11β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, de acuerdo con el procedimiento siguiente:

15 Se somete a reflujo durante veinte horas, en nitrógeno, una mezcla de 1,00 g. de 9α -fluoro- 11β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-, 3,20-diona, 750 mg. de semicarbácida base, 280 mg. de clorhidrato de semicarbácida en 20 ml. de metanol, y 10 ml. de dimetilformamida. La mezcla se enfría a 20°C, y se añaden 100 ml. de agua, agitando. La 3,20-disemicarbazona de 9α -fluoro- 11β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se filtra, se lava con agua y se seca al aire: p.fus. por encima de 300°C; λ $\frac{CH_3OH}{m\acute{a}x.}$ 292 μ , Em 25.500; 20 240 μ , Em 21.400.

25 Una solución de 500 mg. de la 3,20-disemicarbazona de 9α -fluoro- 11β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 10 ml. de ácido acético y 0,5 ml. de anhídrido acético se tienen a reflujo en nitrógeno durante una hora, para producir la correspondiente 3,20-disemicarbazona del 21-ace-

30



250379

tato de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,16-pregna-
trien-3,20-diona. La mezcla de reacción se enfría, se añaden
13 ml. de agua, y la mezcla resultante se calienta en baño
de vapor durante cinco horas. Luego se concentra en vacío ca-
si hasta sequedad, y se agregan agua y cloroformo. La mezcla
se extrae a fondo con cloroformo, y el extracto clorofórmi-
co se lava con bicarbonato potásico acuoso en exceso y solu-
ción salina saturada, y se deseca sobre sulfato magnésico.
La cromatografía del residuo sobre alúmina neutra, y la cris-
talización de fracciones adecuadas en benceno-cloroformo, dan
21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,16-preg-
natrien-3,20-diona, p.fus. 228-233°C; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$ 243 m μ , Em 22000.

A una solución agitada de 510 mg. de 21-acetato de
9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,16-pregnatrien, 320-
diona en 15 ml. de dicloruro de metileno, se añaden 10 g. de
fosfato disódico. La mezcla se enfría a 0°C, y se añaden 2,5
moles de una solución 2m de ácido peroxitri-fluoroacético en
cloruro de metileno (preparada de 0,40 ml. de peróxido de hi-
drógeno al 90% y 2,54 ml. de anhídrido trifluoroacético en
2,50 ml. de cloruro de metileno). La mezcla se mantiene a
temperatura ambiente una hora; se añade agua, y la mezcla se
extrae con cloruro de metileno. El extracto clorometilénico
se lava con agua, se deseca sobre sulfato magnésico, y se
concentra hasta sequedad. La cristalización del residuo en
acetona-éter da 21 acetato de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-
16 β -metil-16 α ,17 α -óxido-1,4-pregnadien-3,20-ona, p.fus. 227-
230°C; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{MeOH}}$ 237 m μ , Em 15.100.

De una manera análoga se pueden obtener los 16 β -metil-
16 α ,17 α -óxidos de 21-acetato de prednisolona, 21-acetato de
prednisona, 21-acetato de 9 α -fluorohidrocortisona, 21-acetato



250879

de hidrocortisona, 21-acetato de cortisona, etc. Tratando los respectivos 16 α ,17 α - δ idos con cloruro de hidr \acute{o} geno en \acute{a} cido ac \acute{e} tico, seg \acute{u} n se ha descrito, pueden obtenerse: 21-acetato de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona; 21-acetato de 17 α ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,11,20-triona; 21-acetato de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-4,15-pregnadien-3,20-diona; 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-4,15-pregnadien-3,20-diona y 17 α ,21-dihidroxi-16-metil-4,15-pregnadien-3,11,20-triona. Tambi \acute{e} n se obtienen como antes se ha explicado los correspondientes 16-metil- $\Delta^{14,16}$ y 16-metil-15-halo- Δ^{16} esteroides.

EJEMPLO 2 $^{\circ}$. Preparaci \acute{o} n de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona.

Este compuesto se obtiene tratando 100 mg. del 21-acetato correspondiente (producido seg \acute{u} n se describe en el ejemplo 1 $^{\circ}$) en 5 ml. de metanol con 100 mg. de bicarbonato pot \acute{a} sico en 2 ml. de agua, bajo nitr \acute{o} geno y a reflujo, durante siete minutos. La mezcla se enfri \acute{a} , se neutraliza con \acute{a} cido ac \acute{e} tico acuoso al 10%, se retira el metanol en vaci \acute{o} , y el producto se extracta en acetato de etilo. La concentraci \acute{o} n de este \acute{u} ltimo da 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona cristalina.

En forma an \acute{a} loga pueden obtenerse: 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona; 17 α ,21-dihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,11,20-triona; 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-4,15-pregnadien-3,20-diona; 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-4,15-pregnadien-3,20-diona, y 17 α ,21-dihidroxi-16-metil-4,15-pregnadien-3,11,20-triona.

EJEMPLO 3 $^{\circ}$. Preparaci \acute{o} n de 21-tercibutilacetato de 9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metil-1,4,15-pregnatrien-3,20-diona.



1,4,15-pregnatrien-3,20-diona. 258879

3.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos esteroides.

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

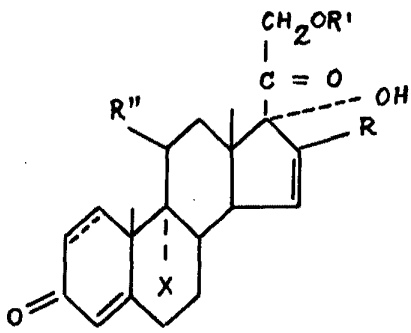
BARCELONA, 3 JUN. 1960

P. A.

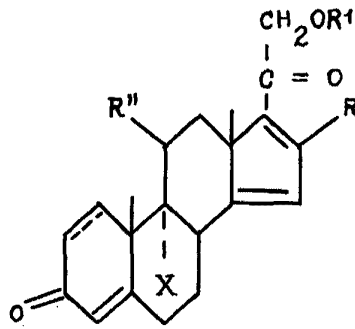
JOSÉ
P. A.



7091

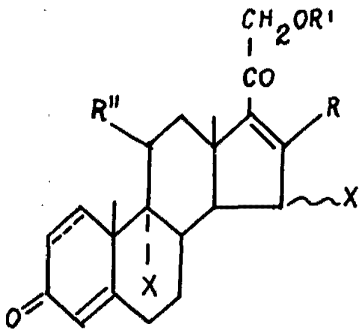


Formula. 1

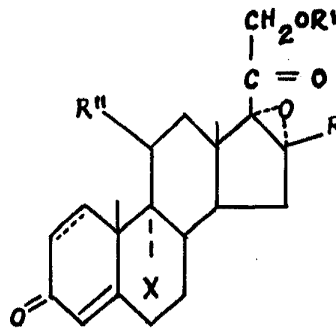


Formula. 2

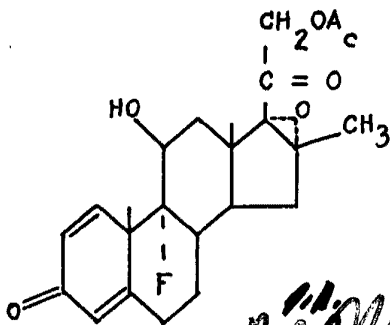
Formula. 3



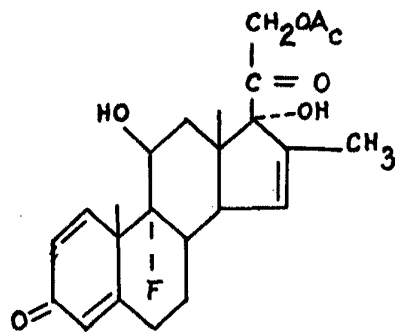
Formula. 4



Formula 5



Formula 6

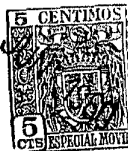


(I)

JOSE M. BOUTAR
P. P.

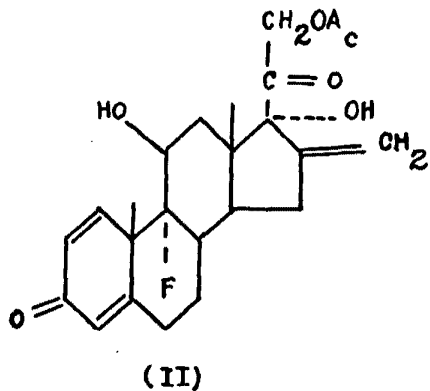
[Handwritten scribbles]

258879

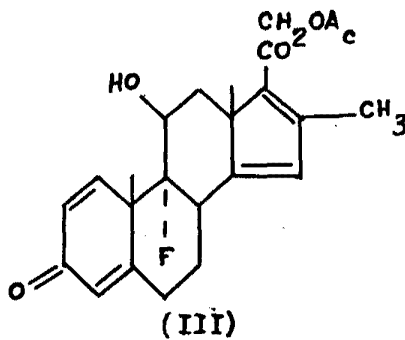


7091

Formula 7

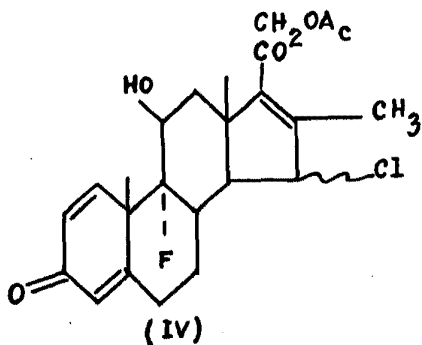


Formula 8

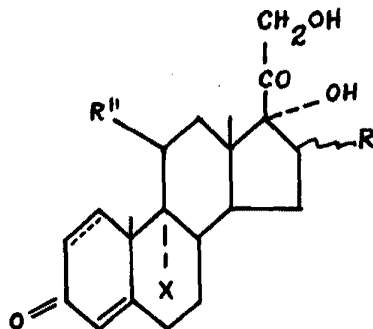


253879

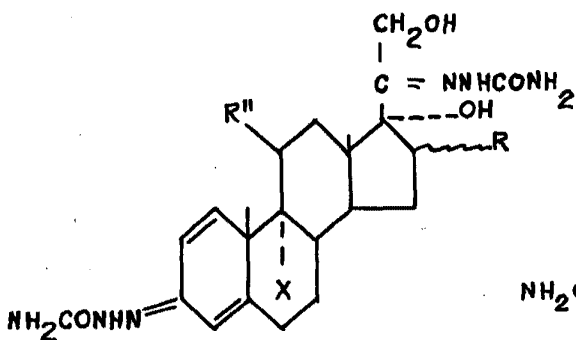
Formula 9



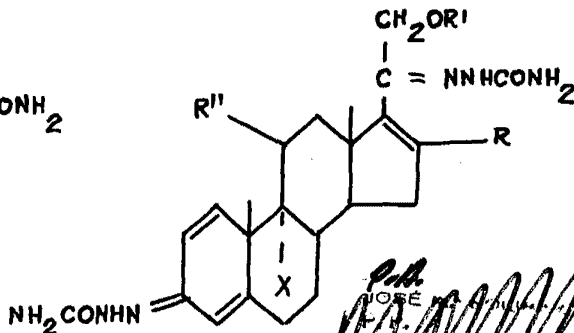
Formula 10



Formula 11



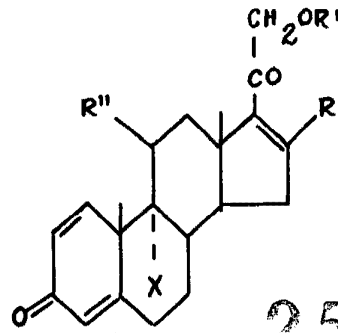
Formula 12



Handwritten scribbles and signatures.

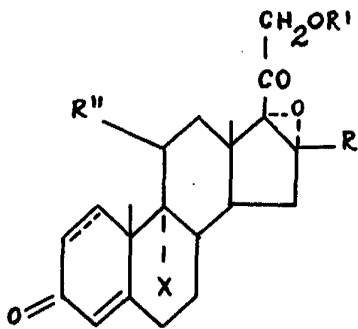


Formula 13

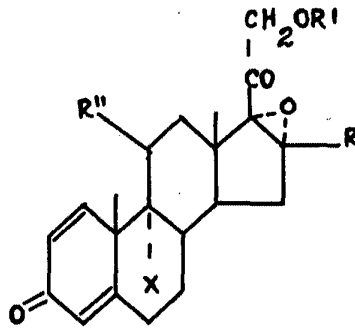


258879

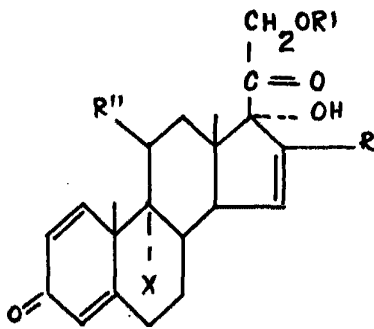
Formula 14



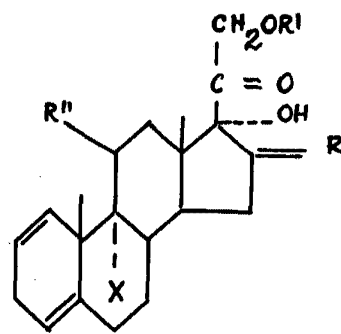
Formula 15



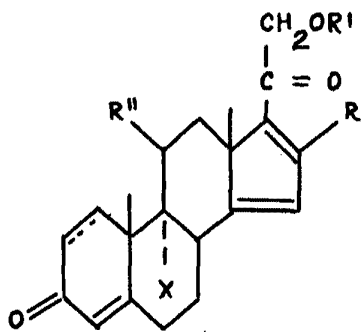
Formula 16



Formula 17



Formula 18



Formula 19

