

361360

P.- 39.647

pe-76 570

12 DIC 1967



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana,
establecida en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, Repú-
blica Federal Alemana, por

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETERES DE LA SE -
RIE DEL PREGNANO" (Clase Internacional CO7c)

=====

361360

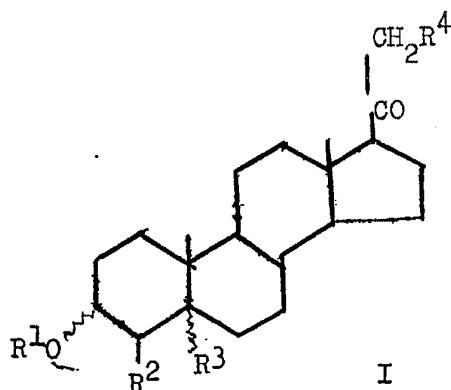
12 LIT.



Los mineralocorticoides naturales, tales como desoxicorticosterona y aldosterona, son inactivos oralmente tal como es conocido. Los mineralocorticoides oralmente activos conocidos, tales como 9alfa-fluorohidrocortisona y sus derivados, muestran una fuerte acción secundaria glucocorticoide, por lo cual solo pueden ser utilizados en la te

5 rapeutica observan determinadas medidas de precaución.

Se ha encontrado ahora que éteres de la serie del pregnano de la fórmula general I



en que R^1 significa alcohol inferior o cicloalcohol, R^2 y R^3 significan hidrógeno o conjuntamente un doble enlace, y R^4 significa un grupo hidroxilo libre o esterificado, así como las correspondientes sales de éster de los 21-ésteros ácidos o básicos muestran, por administración oral, una fuerte acción mineralocorticoide sin que aparezcan acciones secundarias glucocorticoides dignas de mención.

20

25 Así, por ejemplo la 3alfa-metoxi-21-hidroxio-4-



12

pregneno-20-ona posee una acción retenedora del sodio o inhibidora de la diuresis dentro del orden de magnitud de la 9alfa-fluorohidrocortisona, sin producir no obstante ninguna involución del timo.

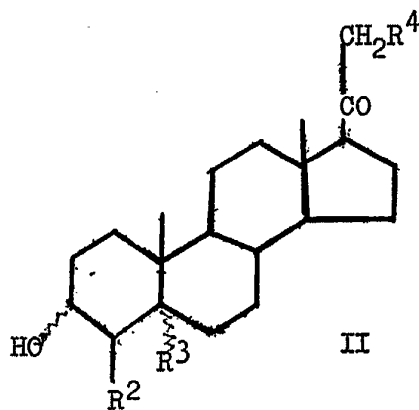
5 Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I pueden ser utilizados como medicamentos, especialmente de manera inocua o no peligrosa para combatir la enfermedad de Addison y la hipotonia. Además, son apropiados como productos intermedios para la preparación de otros compuestos farmacológicamente activos.

10

El objeto del invento son éteres de la serie del pregnano de la fórmula general I, así como un procedimiento para su preparación, que está caracterizado porque se hace reaccionar un 3-hidroxiesteroide de la fórmula general II.

15

20

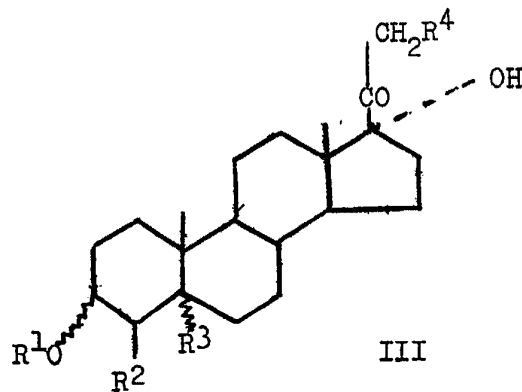


25



en que R^2 a R^4 tienen los significados indicados, o un derivado esterificado, susceptible de reaccionar en la posición 3, de dicho 3-hidroxiesteroides, con un alcohol de la fórmula R^1OH o un derivado susceptible de reaccionar de dicho alcohol, o porque en un compuesto de la fórmula general III

10



15

en que R^1 a R^4 tienen los significados indicados, se elimina el grupo 17 α -OH por tratamiento con zinc en acético acuoso, o porque se pone en libertad un grupo 20-ceto y/o 21- R^4 funcionalmente modificado en un esteroide que por lo demás corresponde a la fórmula I, por solvolisis, preferiblemente por hidrólisis ácida o alcalina, o por hidrogenólisis, y porque eventualmente se esterifica un grupo hidroxilo libre en posición 21, o se transforma un 21-éster ácido o básico en su sal de éster, y/o porque se hidrogena catalíticamente un doble enlace que se encuentra en posición 4

25



(5)

En las fórmulas I a III, las líneas sinuosas en posición 3 y 5 significan que los sustituyentes en estas posiciones pueden estar en posición alfa o también en beta. Las fórmulas abarcan también los correspondientes 5alfa- y 5beta-H-pregnanos y 4-pregnenos.

En las fórmulas, R^1 representa especialmente grupos alcohilo con 1 a 10, y preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y además sec-butilo, ter-butilo, n-amilo, isoamilo, n-hexilo, n-octilo, n-decilo, así como grupos cicloalcohilo, especialmente con 3 a 7, y preferiblemente con 5 ó 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

R^4 significa un grupo hidroxilo libre o esterificado. En los ésteres, los radicales ácidos son los de ácidos carboxílicos saturados o insaturados, alifáticos o cicloalifáticos, aromáticos o heterocíclicos siempre con un total de 1 a 18 átomos de carbono, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, los ácidos valerianicos tales como ácido n-valerianico o ácido trimetilacético, los ácidos caproicos tales como ácido beta-trimetilpropiónico o ácido dietil-acético, los ácidos enántico, caprílico, pelargónico, capríco o undecílico, por ejemplo los ácidos undecilénicos, los ácidos

25

12 LUG.



laúrico, mirístico, palmítico, o esteárico, por ejemplo
ácido oleico, los ácidos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil
y ciclohexil-carboxílicos, ácido ciclopropilmetilcarboxíli
co, ácido ciclobutilmetil-carboxílico, ácido ciclopentil-
5 etil-carboxílico, ácido ciclohexil-etil-carboxílico, los
ácidos ciclopentil-, ciclohexil- o aril-acéticos o ácidos
ciclopentil-, ciclohexil- o aril-propiónicos, por ejemplo
ácido fenil-acético o ácido 3-fenilpropiónico, ácido ben -
zoico, los ácidos fenoxi-alcanoicos tales como ácido feno-
10 xi-acético, así como ácidos halogeno-carboxílicos tales co-
mo ácido cloroacético, ácido para-cloro-fenoxi-acético,
ácido 2,4-diclorofenoxiacético, éter-ácidos tales como áci-
do 4-ter-butyl-fenoxiacético, ácido 3-fenoxi-propiónico,
ácido 4-fenoxi-butírico, ácidos heterocíclicos tales como
15 ácido furano-2-carboxílico, ácido 5-ter-butyl-furano-2-
carboxílico, ácido 5-bromo-furano-2-carboxílico, ácido ni-
cotínico o ácido isonicotínico, de ácidos beta-cetocarbo -
xílicos, por ejemplo del ácido acetoacético, propionilacé-
tico, butiril-acético o capronoil-acético, de aminoácidos,
20 tales como el ácido dietilamino-acético o ácido asparragi-
nico.

En lugar de radicales de ácidos carboxílicos pue
den estar presentes también los de ácidos sulfónicos, y
además de ácidos fosfóricos, sulfúricos o halohídricos.

25 Corresponde importancia especial a los ésteres

que muestran un grupo acuosolubilizante (o solubilizante en agua), tal como un grupo hidroxilo, carboxilo o amino, ya que pueden encontrar utilización para la preparación de soluciones acuosas. Dichos ésteres se derivan de ácidos dicarboxílicos con preferiblemente 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de ácido oxálico, succínico, maleico, glutárico, dimetilglutárico, pimélico, acetón-dicarboxílico, acetileno-dicarboxílico, ftálico, tetrahidroftálico, hexahidroftálico, endometilen-tetrahidroftálico, endometilhexahidroftálico, endoxihexahidroftálico, endoxitetrahidroftálico, ácido camférico, ácido ciclopropano-dicarboxílico, ácido ciclobutano-dicarboxílico, ácido diglicólico, ácido etilen-bis-glicólico, ácidos polietilen-bis-glicólicos, ácido tioglicólico, ácidos furano-, dihidrofurano-, y tetrahidrofurano-dicarboxílicos, ácido quinoleico ácido cincomerónico, así como de los polietilenglicol-monoalcohol éter-semi ésteres de los anteriores ácidos dicarboxílicos, de ácidos amino-, alcoholamino- ò dialcoholamino-carboxílicos, o de ácidos inorgánicos polibásicos tales como ácido sulfúrico o ácidos fosfóricos. De esta manera, se pueden preparar, por ejemplo oxalatos, succinatos, maleatos, o las sales por adición de ácido de ésteres de ácidos aminocarboxílicos tales como por ejemplo ácido asparragínico o éster de ácido dietil-amino acético.

Como sales de éster típicas de los 21-éster ácidos, por ejemplo de los ésteres de ácido sulfúrico y de ácido



fosfórico y de los 21-monoésteres de ácidos carboxílicos dibásicos, se pueden citar especialmente las sales alcalinas preferiblemente las sales de sodio, y además las sales de amonio así como las sales de etanol-, dietanol- y trietanol- amonio. Sales de éster características de los 21-ésteres básicos son las sales por adición de ácido, especialmente los halohidratos, por ejemplo clorhidratos y bromhidratos de 21-ésteres de (ácido-amino-carboxílico).

Como materiales de partida de la fórmula II sirven especialmente aquellos en los que el grupo hidroxilo, eventualmente esterificado, en posición 3 es más susceptible de reaccionar que el grupo hidroxilo ó éster en posición 21. Por ejemplo, son apropiados como materiales de partida:

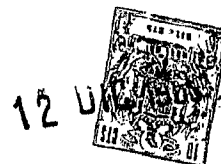
3alfa- y 3beta-cloro-21-hidroxi-5alfa- y -5-beta-pregnano-20-ona, 3alfa- y 3 beta-bromo-21-hidroxi-5alfa- y -5beta-pregnano-20-ona y los correspondientes 3-ésteres de ácido -sulfónico, por ejemplo los 3-metanosulfonatos, 3-bencenosulfonatos y 3-para-toluenosulfonatos de la 3alfa, 21- y de la 3beta, 21-dihidroxi-5alfa- y-5beta-pregnano-20-ona, y además los derivados esterificados, no susceptibles de reaccionar en posición 21, de estos compuestos, por ejemplo los correspondientes 21-acilatos, especialmente 21-acetatos, por ejemplo 3alfa, 21- y 3beta, 21-dihidroxi-5alfa- y -5beta-pregnano-20-ona-21-acetato y además



los derivados 4 (5)-deshidro de los compuestos precedentemente citados tales como 3 alfa- y 3 beta-cloro-21-hidroxi-4-pregнено-20-ona o 3alfa,21- o 3beta,21-hidroxi-4-pregнено-20-ona-21-acetato.

5 Alcoholes de la fórmula R^1OH apropiados para la eterificación son preferiblemente metanol y etanol, y además por ejemplo propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol y cicloheptanol. Como derivados susceptibles de reaccionar de estos alcoholes se consideran los correspondientes cloruros, bromuros, yoduros, sulfatos y ésteres de ácido sulfónico, especialmente los ésteres de ácidos metano-, benceno- y para-tolueno-sulfónicos, tales como por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, metanosulfonato, bencenosulfonato y paratolueno sulfonato de metilo. Derivados susceptibles de reaccionar en el sentido del presente invento son también los correspondientes diazoalcanos, por ejemplo diazometano y diazoetano.

10
15
20 La reacción de los compuestos de la fórmula II y R^1OH (o sus derivados susceptibles de reaccionar) tiene lugar según metodos que son conocidos por la bibliografía y que dependen de la naturaleza de las correspondientes sustancias de partida. Así, por ejemplo, se puede emplear en la reacción uno de los dos componentes de



la reacción en forma de un éster susceptible de reaccionar
(Halogenuro o éster de ácido sulfónico) y el otro en forma
del alcohol libre o de un alcoholato, por ejemplo el co -
rrespondiente alcoholato de sodio o de potasio. Así, para
5 la preparación de un compuesto 3-metoxi es posible hacer
reaccionar un 3-cloro-esteroide ò 3-bromo-esteroide ò el
3-éster de ácido sulfónico de un 3-hidroxiesteroide de la
fórmula II con metanol y cantidades, catalíticas de un áci-
do, por ejemplo ácido para-toluenosulfónico o con metilato
10 de sodio. Sin embargo, también se puede poner en reacción
el compuesto de sodio de un 3-hidroxi-esteroide de la fór-
mula II con yoduro de metilo, bromuro de metilo o con el
éster metílico de un ácido sulfónico. Siempre que no sir-
va como disolvente un exceso del agente de eterificación,
15 por ejemplo del alcohol R^1OH (tal como metanol o etanol),
la reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de
un disolvente inerte adicional, siendo apropiados como di-
solventes por ejemplo hidrocarburos tales como hexano, ben-
ceno, tolueno, o éteres tales como dietil éter, diisopropil
20 éter, tetrahidrofurano, dioxano. La reacción se lleva a
cabó a temperaturas entre 0°C (de manera preferible) y el
punto de ebullición del disolvente utilizado. Los tiempos
de reacción se encuentran generalmente entre 1 y 48 horas.

Otro método consiste en hacer reaccionar un com-
25 puesto de la fórmula II, que contiene un grupo 3-hidroxi



libre, con un diazoalcano tal como diazometano, en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio o trifluoruro de boro. Como disolvente sirven especialmente éteres tales como los anteriormente citados.

5 También es posible hacer reaccionar los dos componentes II y R¹OH en forma de los alcoholes libres en presencia de un ácido fuerte, tal como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, y eventualmente de un disolvente inerte.

10 Los materiales de partida de la fórmula general II se pueden obtener, por ejemplo, reduciendo el grupo 3-ceto de la desoxicorticosterona, eventualmente después de previa eterificación o esterificación del grupo 21-hidroxi y/o de bloqueo (funcionalización) del grupo 20-ceto, con un agente de reducción apropiado, tal como hidruro de litio-tri-ter-butoxi-aluminio o borohidruro de sodio, selectivamente para formar una mezcla de los compuestos 3alfa-hidroxi y 3beta-hidroxi, separando eventualmente a esta (por ejemplo de manera cromatográfica) y eventualmente separando de nuevo los grupos protectores presentes, por ejemplo por hidrólisis alcalina o ácida. La mezcla (o los diversos epímeros) puede ser transformada con cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo en los compuestos 3alfa- y 3beta-cloro, con pentabromuro de fósforo o dibromuro de trifenil fosfina en los compuestos 3alfa-bromo y 3beta-bromo, o con los correspondientes cloruros de ácido sulfónico

15

20

25

12 LUG.



en los 3-metanosulfonatos, 3-bencenosulfonatos y 3-para-
tolueno sulfonatos.

Los correspondientes derivados saturados en posi-
ción 4 se pueden obtener por hidrogenación catalítica de
5 los materiales de partida insaturados o de sus productos in-
termedios. Los productos intermedios hidrogenados pueden
ser convertidos a continuación, en sucesiones de reacción
análogas, en los materiales de partida saturados antes ci-
tados.

10 Los materiales de partida de la serie saturada
pueden ser preparados sin embargo también reduciendo la
pregnano-3,20-diona selectivamente para formar una mezcla
de 3alfa- y 3beta-hidroxipregnano-20-ona, acetoxilando en
posición 21 y eventualmente halogenando en posición 3 tal
15 como se describe anteriormente, o haciendo reaccionar con
un cloruro de ácido sulfónico.

La preparación de los compuestos de la fórmula I
es posible también por eliminación por reducción del grupo
17alfa-hidroxi en esteroides de la fórmula III, tratándolas
20 con zinc en ácido acético acuoso. Preferiblemente, se uti-
liza un gran exceso de polvo de zinc y se calienta durante
0,5 a 4 horas en ácido acético al 50% hirviente. Materiales
de partida apropiados son por ejemplo 3alfa- y 3beta-metoxi-
-etoxi-propoxi-, -ciclopentiloxi- y -ciclohexiloxi- 17alfa,
25 21-dihidroxi-4-pregнено-20-ona, así como los correspondien-
tes derivados de 5alfa- y 5beta-pregnano saturados en posición



12

5
10
4(5). Estos compuestos de partida se pueden preparar a partir de cortexolona (sustancia S de Reichstein), cuyo derivado bis metilenodioxi es reducido con un hidruro metálico complejo, por ejemplo boro hidruro de sodio, para formar una mezcla de los compuestos 3-hidroxi epímeros. Después de separar el grupo protector por ejemplo por acción de ácido fórmico o de ácido fluorhídrico, se eterifica en posición 3. Una separación de los 3-epímeros así como, en caso deseado, una hidrogenación del doble enlace 4(5), pueden tener lugar en diferentes etapas.

15
Los productos del procedimiento de la fórmula 1 pueden obtenerse además transformando un grupo 20-ceto modificado funcionalmente de un esteroide que se corresponde por lo demás con la fórmula 1 por solvólisis, preferiblemente por hidrólisis ácida o alcalina, en un grupo 20-ceto libre.

20
25
El grupo 20-ceto modificado funcionalmente se encuentra preferiblemente en forma de etilécetal o en forma de semicarbazona. Otros derivados funcionales apropiados son otros cetales, por ejemplo el dimetil-, dietil-, o propilén-cetal, además hemitiocetales (etilen-, propilén-, dimetil-, dietil-hemitiocetal), tiocetales (etilen-, propilén-dimetil-, dietil-tiocetal), enol-éteres, tioenol-éteres, cianhidrinas, oximas, fenilhidrazonas y derivados de Girard, (por ejemplo el derivado T-Girard).



La solvólisis de los derivados 20-ceto citados se realiza de manera usual descrita en la bibliografía. Los cetales son separados preferiblemente por tratamiento con ácidos diluídos. Ácidos apropiados son por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido para-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido acético así como también ácidos de Lewis tales como eterato de trifloruro de boro. Usualmente se utiliza adicionalmente un disolvente inerte tal como metanol, etanol, acetona, dioxano, éter, tetrahidrofurano, benceno, cloroformo o cloruro de metileno o mezclas de estos disolventes, eventualmente añadiendo agua. El ácido acético puede servir simultáneamente como reaccionante y como disolvente. La separación tiene lugar ya a la temperatura ambiente, pero se puede trabajar también a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, siempre que en este caso se evite una separación del grupo éter en posición 3, lo cual no plantea ninguna dificultad. Según las condiciones aplicadas, la reacción está terminada desde en algunos minutos hasta en 24 horas. Los tiocetales y tioenol-éteros son separados convenientemente por tratamiento con cloruro de mercurio y carbonato de cadmio a la temperatura ambiente o bajo calentamiento, preferiblemente en acetona acuosa, o también por hidrólisis con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico diluido, los hemitiocetales son separados por los mismos



12 D^{ra}
ácidos, con cloruro de mercurio o con níquel Raney, por ejemplo en ácido acético en presencia de acetato de sodio.

También las semicarbazonas, oximas, fenilhidrazonas y derivados T-Girard pueden ser separados en medio ácido, y la
5 cianhidrina, por el contrario, con bases tales como metilato de potasio metanólico o piridina. También es posible reallizar la separación en presencia de un compuesto carbonílico que reacciona a su vez con el reaccionante liberado formando el correspondiente derivado. Así, la semicarbazona es
10 transformada de manera especialmente ventajosa, por tratamiento con ácido pirúvico, en el compuesto ceto libre. Se trabaja por ejemplo en dioxano acuoso o en ácido acético acuoso a la temperatura ambiente o, de manera más conveniente, a temperaturas más elevadas hasta del punto de ebullición del disolvente.
15

Los derivados 20-ceto que se han de utilizar como materiales de partida se pueden obtener por ejemplo a partir de desoxicorticosterona, que en primer lugar es funcionalizada por ejemplo cetalizada parcialmente en posición
20 20. El derivado obtenido es reducido a continuación, eventualmente después de previa separación de isómeros y subproductos, en posición 3, preferiblemente con un hidruro metálico complejo tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio. Los materiales de partida saturados son
25 preparados por hidrogenación catalítica del doble enlace 4



(5).

12 DIC. 1955

También se puede simultaneamente poner en libertad, bajo condiciones de solvólisis, el grupo ceto en posición 20 funcionalizado, y lograr la eterificación en posición 3, tratando por ejemplo el etilén-cetal de la 3beta, 21-dihidroxi-4-pregneno-20-ona con ácido para-toluenosulfónico y R^1OH ; el alcohol R^1OH sirve simultaneamente como disolvente y como agente de eterificación.

Los éteres de la fórmula general 1 pueden obtenerse, además, transformando el grupo $21-R^4$ modificado funcionalmente de un esteroide que corresponde por lo demás a la fórmula 1, por solvólisis, en un grupo R^4 . Así, se pueden poner en libertad 21-hidroxi-esteroides de la fórmula 11 a partir de sus 21-ésteres o 21-éteres. Esteroides de partida característicos son aquellos en los que el grupo 21-hidroxi está presente en forma de un éster fácilmente separable, por ejemplo en forma de acetato o benzoato, o en forma de un éter fácilmente separable. En el caso últimamente citado, el grupo 21-éter debe ser más fácilmente separable que el grupo éter en posición 3. Como 21-ésteres apropiados para ello se pueden indicar los bencil-, difenilmetil- (benzhidril-), trifenilmetil- y tetrahidropiranyl-éteres. Según esto son apropiados como materiales de partida por ejemplo los siguientes: 3alfa- y 3beta-metoxi-21-acetoxi-5alfa- y 5-beta-pregnano-20-ona, 3alfa- y 3beta-metoxi-21-benzoiloxi-

12 JUL 1951



5alfa- y 5beta- pregnano-20-ona, 3alfa- y 3beta-metoxi-21-benciloxi-5alfa- y -5beta-pregnano-20-ona, 3alfa- y 3beta-metoxi-21-trifenilmetoxi-5alfa- y-5beta-pregnanc-20-na, asi como los correspondientes derivados 4(5)-deshidro, por ejemplo 3alfa- y 3beta-metoxi-21-acetoxi-4-pregneno-20-ona y los compuestos 3-etoxi, 3-propoxi, 3-isopropoxi-, 3-butoxi-, 3-ciclopentiloxi y 3-ciclohexiloxi- análogos.

Los 21-ésteres son transformados preferiblemente por hidrólisis alcalina o también por hidrólisis ácida en los compuestos 21-hidroxi libres. Así, pueden ser hechos reaccionar por ejemplo con hidróxido de sodio o de potasio, con carbonato de sodio o de potasio o con bicarbonato de sodio o de potasio, sirviendo como disolvente convenientemente alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, o isopropanol, o sus mezclas con agua.

La saponificación se lleva a cabo a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, y los tiempos de reacción se encuentran entre 1 y 48 horas. Una saponificación ácida del grupo 21-éster puede lograrse con ayuda de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; a causa de la sensibilidad del grupo éter en posición 3, se ha de preferir sin embargo la saponificación alcalina.

La separación de los grupos 21-éter se realiza preferiblemente también en medio ácido, debiendo escogerse las condiciones de manera que el grupo éter en posición 3



12 DIC.

no sea atacado. Cuando se utilizan 21-éteres fácilmente separables, esto es posible con facilidad en general. Especialmente apropiados son los trifenilmetil-, (tritol-), tetrahidropiranyl-, ter-butyl- y metoximetil-éteres, que son separados en un disolvente orgánico añadiendo ácidos minerales. Así, por ejemplo el 21-tritol-éter de un esteroide puede ser descompuesto en los compuestos 21-hidroxi en cloroformo saturado con cloruro de hidrógeno, o el 21-metoximetil-éter en ácido acético acuoso al 50% añadiendo ácido sulfúrico al 0,5%.

Los 21-éteres tales como 21-benciléter, 21-benzhidriléter y 21-tritol-éter, pueden ser separados también por hidrogenación catalítica. Como catalizadores son apropiados, por ejemplo, catalizadores de metal noble, de níquel y de cobalto. Los catalizadores de metal noble pueden estar presentes como catalizadores con soporte tales como por ejemplo paladio sobre carbón, carbonato de calcio o carbonato de estroncio, en forma de catalizadores de óxido tales como por ejemplo óxido de platino, o también en forma de catalizadores metálicos finamente divididos. Los catalizadores de níquel y de cobalto son empleados convenientemente en forma de metales Raney, el níquel también sobre Kiesclgur o piedra pómez en calidad de soporte; se prefiere el paladio (al 5 a 10%), sobre carbón. La hidrogenación puede realizarse a la temperatura ambiente y a presión normal o

12 DIC.



también a temperatura elevada y/o a presión elevada. Preferiblemente, se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80 y + 150°C. Convenientemente la reacción se realiza en presencia de un disolvente, tal como
5 preferiblemente acetato de etilo o también metanol, etanol isopropanol, ter-butanol, dioxano, ácido acético glacial, tetrahidrofurano o agua. En algunos casos, se aconseja una adición de cantidades catalíticas de ácidos minerales, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

10 Además, se puede transformar a 21-halógeno-esteroides, que por lo demás se corresponden con la fórmula I, por reacción con una sal alcalina de un ácido graso, en los correspondientes 21-acilatos. Así se obtienen, por ejemplo, los compuestos acetoxi correspondientes a la fórmula I, por tratamiento de los 21-bromuros con acetato de
15 potasio anhidro en acetona. La reacción necesita temperaturas desde la temperatura ambiente hasta del punto de ebullición del disolvente, y está terminada después de 1 a 48 horas.

20 También es posible utilizar compuestos de partida que poseen simultáneamente un grupo 20-ceto modificado funcionalmente y un grupo 21-R⁴ modificado funcionalmente, siempre que ambos grupos protectores puedan ser separados bajo las mismas condiciones de reacción. Así,
25 se puede hidrolizar un derivado cetilizado en posición



20 y esterificado en posición 21 de un compuesto de la fórmula I bajo las condiciones ácidas antes indicadas, poniéndose en libertad simultáneamente el grupo ceto en posición 20 y el grupo hidroxí en posición 21.

5 En los compuestos de la fórmula I se puede esterificar en caso deseado un grupo 21-hidroxí libre. Como agentes de esterificación se pueden utilizar todos los ácidos, o sus derivados apropiados para la esterificación, que proporcionan esteres fisiológicamente compatibles; por ejemplo, se pueden utilizar los ácidos antes citados o sus derivados apropiados para la esterificación. Como agente de esterificación sirven por ejemplo los halogenuros y anhídridos de los ácidos citados. Para los métodos de transesterificación son apropiados también sus ésteres alcohólicos inferiores.

10 La esterificación se lleva a cabo generalmente en presencia de una base orgánica tal como, por ejemplo, piridina. La base puede servir también como disolvente. De otra manera, se puede utilizar un disolvente inerte adicional. La esterificación se lleva a cabo a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado y dura generalmente entre 0,5 y 12 horas.

15 En una transesterificación se disuelve el 21-hidroxí esteroide que ha de ser esterificado en un exceso de otro éster del ácido con el que debe ser esterificado el esteroide, (para la preparación de 21-acetoxi-esteroides

25

12 DIC



por ejemplo en acetato de etilo), y se utiliza como catalizador una pequeña cantidad de una base fuerte, tal como metilato de sodio ter-butolato de sodio.

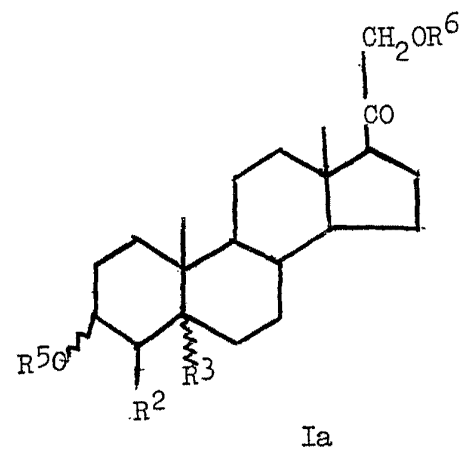
5 Para la preparación de los ésteres de ácido sulfúrico se hace reaccionar preferiblemente con ácido sulfámico. En este caso se procede mezclando un esteroide de la fórmula 1 ($R^4 = OH$) a partes iguales con ácido sulfámico, introduciendo en piridina absoluta a temperaturas entre -100 y $+110^{\circ}C$, preferiblemente a $-90^{\circ}C$, y calentando la mezcla durante largo tiempo (de 15 minutos a 3 días) a $100^{\circ}C$. Después de tratamiento usual se obtienen los correspondientes ésteres de ácido sulfúrico, que pueden ser transformados en las sales de sodio con piridina y lejía de sosa acuosa al 12%.

15 Un doble enlace en posición 4(5) presente en los compuestos de la fórmula 1 puede ser hidrogenado catalíticamente en caso deseado. La hidrogenación se realiza bajo las condiciones antes descritas. En materiales de partida que simultaneamente contienen un grupo hidrogenolizable en posición 21 (por ejemplo un grupo benciloxi o tritiloxi) y un
20 doble enlace 4(5), se puede simultaneamente eliminar hidrogenolíticamente este grupo e hidrogenar el doble enlace.

25 Preferiblemente, de acuerdo con el invento, se obtienen compuestos de las siguientes fórmulas Ia a Ig así como las correspondientes sales de éster de los 21-éster ácidos o básicos:

12

5



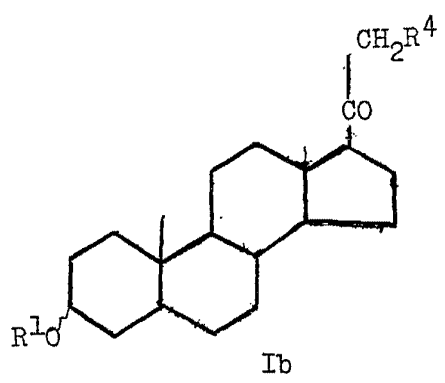
Ia

10

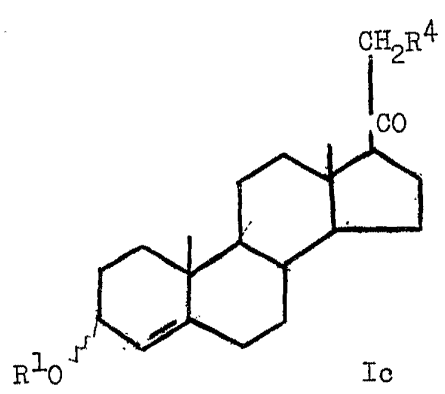
en que R^2 y R^3 tienen el significado indicado, R^5 significa alcohol con 1 a 4 átomos de carbono o cicloalcohol con 3 a 7 átomos de carbono, y R^6 significa hidrógeno, el radical de un ácido carboxílico con hasta 11 átomos de carbono o el radical de ácido fosfórico o de ácido sulfúrico;

15

20

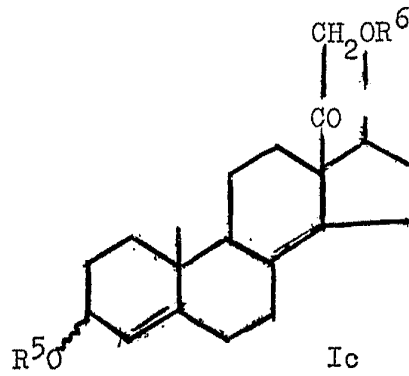
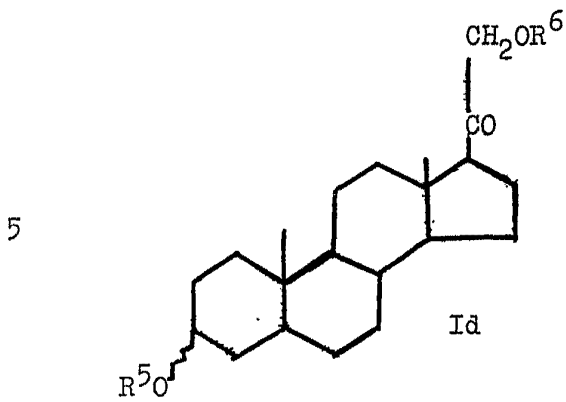
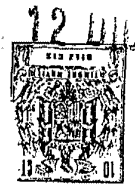


Ib

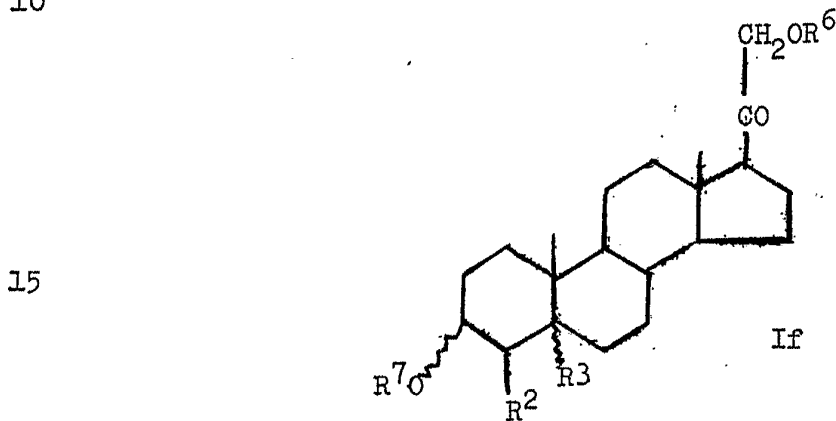


Ic

25



10

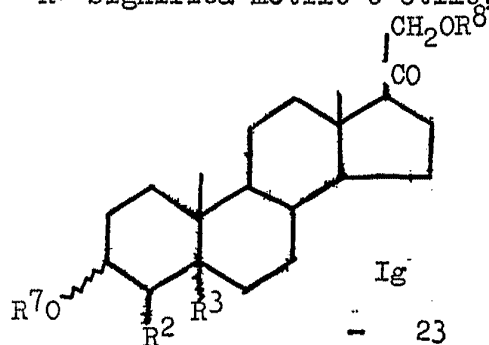


15

20

en que R^2 , R^3 y R^6 tienen los significados indicados y R^7 significa metilo o etilo;

25





en que R^2 , R^3 y R^7 tienen los significados indicados y R^8 significa H o acetilo.

Los nuevos compuestos pueden ser empleados en la medicina humana o veterinaria en mezcla con los vehículos medicinales usuales. En calidad de sustancias de vehículo se consideran las sustancias orgánicas o inorgánicas que son apropiadas para la aplicación parenteral, enteral o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, aceites gevetales, polietilen-glicoles, alcohol bencílico, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina u otros vehículos medicinales. Para la aplicación parenteral sirven especialmente soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación enteral son apropiadas además tabletas o grageas, y para la aplicación topica unguentos o cremas, que eventualmente están esterilizados o mezclados con sustancias auxiliares tales como agentes de conservación, estabilizadores o humectantes, o con sales para influir sobre la presión osmótica o con sustancias tampón.

Los compuestos de la fórmula I son administrados generalmente en dosis entre 0,1 y 100 ng, preferiblemente entre 1 y 10 mg.

25



Ejemplo 1.-

5 a) 100 mg de 3alfa, 21-dihidroxi-4-pregneno-20-ona-3-mono-para-tolueno-sulfonato son dejados reposar durante 24 horas en 5 ml de metanol en presencia de 10 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Se añaden 5 ml de agua, se extrae varias veces con éter, se lavan los extractos
10 etéreos con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación, y se cromatografía el residuo en cloroformo sobre gel de sílice. Se obtiene 3alfa-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona con P. de F. 143-145°C.

15 b) 500 mg de 3alfa-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona son disueltos en 3 ml de piridina y son mezclados con 3 ml de anhídrido acético. Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla en agua y se extrae a continuación con cloroformo. Los extractos
20 clorofórmicos reunidos son lavados hasta quedar neutros, son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados por evaporación, obteniéndose 3alfa-metoxi-21-acetoxi-4-pregneno-20-ona.

25 El material de partida se obtiene por reducción selectiva del grupo 3-ceto de desoxicorticosterona con borohidruro de sodio en isopropanol, separación cromatográfica de los 3alfa- y 3beta-hidroxi esteroides obtenidos, y reacción del isómero 3alfa con cloruro de para-tolueno sulfonilo y piridina.



12

Ejemplo 2.- 100 mg de 3alfa-metoxi-17alfa,
21-dihidroxi-4-pregнено-20-ona son disueltos en 5 ml de áci
do acético, son mezclados con 5 ml de agua y 1 g de polvo
de zinc, y son calentados bajo reflujo durante 90 minutos.
5 La mezcla es filtrada y se lava el zinc con metanol. El
filtrado es mezclado con hielo, es casi neutralizado con
lejía de sosa 3 N, y es extraído varias veces con éter. Se
lavan los extractos etéreos con agua, se seca sobre sulfa-
to de sodio, se concentra por evaporación, y se purifica el
10 producto crudo obtenido por cromatografía en cloroforno so
bre gel de sílice. Se obtiene 3alfa-metoxi-21-hidroxi-4-
pregнено-20-ona de P. de f. 143-145°C.

El material de partida se obtiene por conversión
de cortexolona en el derivado bismetilenodioxi (P. de f.
15 255-257°C), reducción, con hidruro de litio y aluminio pa-
ra formar el compuesto 3-hidroxi de p. de f. 153-155°C,
eliminación hidrolítica del grupo bis-metileno-dioxi, tosi-
lación en posición 3, metanólisis, y separación cromatográ-
fica de los epímeros 3alfa- y 3beta-metoxi obtenidos.

20

Ejemplo 3.-

a) 2,6 g de 20,20-etilenodioxi-4-pregнено-3beta,
21-diol son disueltos conjuntamente con 230 mg de ácido
para-tolueno-sulfónico en 1,3 litros de metanol, y son de-
25 jados reposar a la temperatura ambiente durante 8 horas.

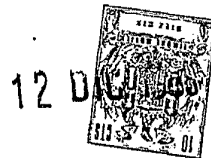


A continuación, se vierte en 1,3 litros de agua, se extrae varias veces con éter, se lavan con agua los extractos etéreos, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El residuo (1,7 g) es disuelto en 15 ml de cloroformo y es separado por cromatografía en capas sobre 3 placas de 100 cm de longitud recubiertas con gel de sílice. Se obtienen 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona de p. de f. 101-103°C y 3alfa-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona de p. de f. 143-145°C.

10 El material de partida se obtiene de la siguiente manera:

Se cataliza 30 g de desoxicorticosterona de manera usual con etilen-glicol en presencia de ácido para-tolueno-sulfónico en benceno hirviente (durante 6 horas), obteniéndose una mezcla de desoxicorticosterona con los tres cetales posibles. Por separación cromatográfica en capas en cloroformo sobre gel de sílice se aislan 7 g de 20,20-etilenodioxo-21-hidroxi-4-pregneno-3-ona resinosa.

20 Esta sustancia es disuelta en una mezcla de 200 ml de tetrahidrofurano absoluto, 200 ml de éter absoluto, y bajo enfriamiento con hielo y barrido con nitrógeno, es introducida con agitación en el espacio de 20 minutos en una suspensión de 4 g de hidruro de litio y aluminio en 1 litro de éter absoluto. Después de agitación adicional durante 25 durante 2 horas a la temperatura ambiente, se mezcla y se



trata de manera usual con acetato de etilo y después con agua. El producto crudo obtenido es recristalizado a partir de metanol y proporciona 20,20-etilenodioxi-4-pregno-no-3-beta, 21-diol de p. de f. 208-210°C.

5 b) 0,37 g de 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregno-
20-ona son hidrogenados en 15 ml de acetato de etilo sobre
50 mg de dióxido de platino a la temperatura ambiente, has
ta absorber 1 equivalente molar de hidrógeno. Se separa
por filtración, se concentra el filtrado por evaporación
10 y se obtiene una mezcla de 3beta-metoxi-21-hidroxi-5alfa-
pregnano-20-ona y de 3beta-metoxi-21-hidroxi-5beta-pregna-
no-20-ona, que es separada por cromatografía sobre gel de
sílice.

Ejemplo 4.-

15 a) 300 mg de 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregno-
20-ona-21-tritilóter son disueltos en 30 ml de ácido acéti-
co al 95% y 10 ml de ácido acético glacial y son dejados re
posar durante 7 horas a 30°C. El ácido acético es elimina-
do bajo presión reducida y es sustituido por benceno. La
20 solución es cromatografiada sobre gel de sílice para sepa
rar el trifenilcarbinol que ha resultado también. Por elu
ción con cloroformo y subsiguiente concentración se obtie
ne 3 beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregno-20-ona de p. de f.
101-103°C.

25 El material de partida se obtiene de la siguiente



manera:

10 g de desoxicorticosterona son transformados en el 21-tritil-éter por reacción con cloruro de tritilo en piridina (rendimiento 6,7 g de p. de f. 157-160°C.

5 6 g de tritil-éter son reducidos parcialmente en posición 3 con hidruro de litio-tri-ter-butoxialuminio. El producto crudo oleoso (5,5 g) es sometido a la solvólisis en metanol en presencia de ácido para-tolueno-sulfónico. En este caso, resulta una mezcla de 3beta- y 3alfa-metoxi-21-hidroxi-4-pregnen-20-ona-21-tritil-éteres, que es separada por cromatografía en placas. Se obtiene 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregnen-20-ona-21-tritil-éter en forma de aceite amarillento.

10 b) 2,28 g de 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregnen-20-ona y 2,28 g de ácido sulfámico son disueltos en 17 ml de piridina y son agitados durante 1,5 horas sobre baño de vapor bajo exclusión de humedad. Después de enfriar, se filtra con succión y se extrae el residuo con 40 ml de piridina. El filtrado y los líquidos de lavado son extraídos por agitación con éter y la base piridínica es subsiguientemente concentrada. El residuo es recogido en 20 ml de piridina y 27 ml de lejía de sosa al 12%, es agitado durante 10 minutos, y a continuación extraído nuevamente con éter. Las fases etéreas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y son concentradas por evaporación. Se obtiene la

15

20

25



12

sal de sodio del 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona-21-sulfato.

5 c) Una solución de 0,34 g de 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona en 8 ml de dioxano es mezclada con 0,1 ml de piridina absoluta y 0,1 ml de cloruro de cloroacetilo. Se deja reposar durante 3 días a la temperatura ambiente, se vierte en agua y se obtienen 0,33 g de 3beta-metoxi-21-cloroacetoxi-4-pregneno-20-ona cruda, que son puestos a ebullición durante 1 hora con 3,3 g de dietilamina en 25 ml de acetona y 2 ml de agua, y a continuación son concentrados por evaporación. Se recoge el residuo en 20 ml de cloroformo, se agita con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca, se concentra por evaporación y se obtiene 3beta-metoxi-21-dietilaminoacetoxi-4-pregneno-20-ona.

10

15

Ejemplo 5.- 250 mg de 3beta, 21-dihidroxi-4-pregneno-20-ona son disueltos en 130 ml de metanol y son dejados reposar durante 10 horas con 23 mg de ácido para-toluenosulfónico a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida en 200 ml de agua, es extraída con éter la solución etérea es lavada con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada por evaporación. Se obtiene una mezcla de 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona y 3alfa-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona, que es separada cromatográficamente tal como se describe en el

20

25



Ejemplo 3.

El material de partida se obtiene a partir de 20,20-etileno-dioxi-4-pregneno-3beta,21-diol con solución acuoso-etanólica al 20% de ácido oxálico.

5 Ejemplo 6.- 57 mg de 3beta-metoxi-21-trifenil metoxi-5alfa-pregnano-20-ona son disueltos en 60 ml de acetato de etilo y, después de añadir 350 mg de paladio al 5% sobre carbono, son hidrogenados a la temperatura ambiente. El catalizador es separado por filtración y el filtrado es concentrado por evaporación. Se obtiene 3beta-metoxi-21-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona.

10 Para la preparación del material de partida se transforma 21-hidroxi-5alfa-pregnano-3,20-diona en el 21-tritil-éter y se reduce con hidruro de tri-ter-butoxilitio y aluminio en posición 3 selectivamente para formar 3beta-hidroxi-21-tritiloxi-5alfa-pregnano-20-ona; la esterificación con metanol y ácido para-toluenosulfónico conduce a la 3beta-metoxi-21-tritiloxi-5alfa-pregnano-20-ona.

20 Ejemplo 7.-

25 388 mg de 21-acetoxi-3beta-metoxi-4-pregnano-20-ona son disueltos en 12 ml de metanol, son mezclados con una solución de 93 mg de bicarbonato de sodio en 2 ml de agua y son puestos a ebullición durante 10 minutos. La mezcla es vertida en 100 ml de agua y es extraída con

361362

cloroformo. Los extractos cloroformicos reunidos, son se
cados sobre sulfato de sodio y son concentrados por evapo-
ración, y la 3beta-metoxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona
obtenida es recristalizada a partir de metanol. P. de f.
143-145°C.

5

Para la preparación del material de partida el
11-desoxicorticosterona-21-acetato es cetalizado selecti-
vamente en posición 20 con etilén-glicol, el 20-cetal es
reducido en posición 3 con borohidruro de sodio en metanol,
y el 21-acetoxi-20,20-etilenodioxo-4-pregneno-3-betaol
obtenido es simultaneamente descetalizado en posición 20 y
esterificado en posición 3 con metanol y ácido para-tolueno-
sulfónico. La mezcla obtenida de 3alfa-metoxi-21-acetoxi-
4-pregneno-20-ona y 3beta-metoxi-21-acetoxi-4-pregneno-
20-ona es separada cromatográficamente.

11

16

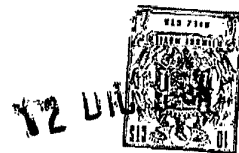
15

Ejemplo 8.- Análogo al Ejemplo 3, por se-
paración de los correspondientes compuestos 20,20-etileno-
dioxo se preparan:

20

25

3alfa-metoxi-21-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona,
3alfa-metoxi-21-hidroxi-5beta-pregnano-20-ona, 3beta-meto-
xi-21-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona, 3beta-metoxi-21-hidro-
xi-5beta-pregnano-20-ona; 3alfa-otoxi-21-hidroxi-5alfa-
pregnano-20-ona; 3alfa-otoxi-21-hidroxi-5beta-pregnano-20-
ona; 3beta-otoxi-21-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona; 3beta-
otoxi-21-hidroxi-5beta-pregnano-20-ona; 3alfa-otoxi-21-hi-
droxi-4-pregneno-20-ona; 3beta-otoxi-21-hidroxi-4-pregne-
no-20-ona; 3alfa-propoxi-21-hi- roxi-5alfa-pregnano-20-ona;



3alfa-propoxi-21-hidroxi- 5beta-pregnano-20-ona; 3beta-
propoxi-21-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona; 3beta-propoxi-
21-hidroxi-5beta-pregnano-20-ona; 3alfa-propoxi-21-hidro-
xi-4-pregneno-20-ona; 3beta-propoxi-21-hidroxi-4-pregne-
5 no-20-ona; 3alfa-ciclopentiloxi-21-hidroxi-5alfa-pregnano-
20-ona; 3alfa-ciclopentiloxi-21-hidroxi-5beta-pregnano-20-
ona; 3beta-ciclopentiloxi-21-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona;
3beta-ciclopentiloxi-21-hidroxi-5beta-pregnano-20-ona;
3alfa-ciclopentiloxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona; 3beta-
10 ciclopentiloxi-21-hidroxi-4-pregneno-20-ona; 3alfa-ciclo-
hexiloxi-21-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona; 3alfa-ciclohe-
xiloxi-21-hidroxi-5beta-pregnano-20-ona; 3beta-ciclohexiloxi-
21-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona; 3beta-ciclohexiloxi-
21-hidroxi-5beta-pregnano-20-ona; 3alfa-ciclohexiloxi-
15 21-hidroxi-4-pregneno-20-ona; 3beta-ciclohexiloxi-21-hi -
droxi-4-pregneno-20-ona.

La presente solicitud que corresponde a la pre -
sentada en República Federal Alemana, con fecha 13 de
Diciembre de 1967, bajo el N° P 16 68 444.9, se acoge a
20 los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

25



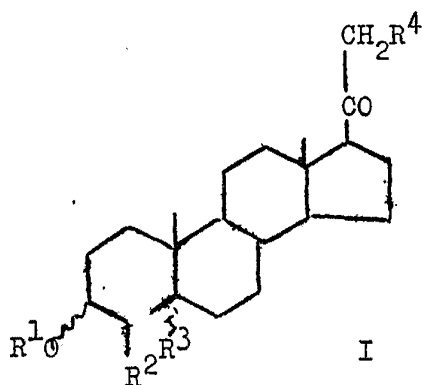
N O T A

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de ésteres
de la serie del pregnano de la fórmula general I

10

15

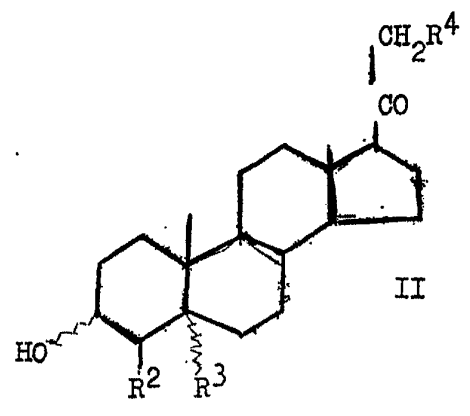


20

en que R^1 significa alcohol inferior o cicloalcohol, R^2
y R^3 significan hidrógeno o conjuntamente un doble enlace,
y R^4 significa un grupo hidroxil libre o esterificado, así
como las correspondientes sales de éster de los 21-ésteres
ácidos o básicos, caracterizado porque se hace reaccionar
un 3-hidroxiesteroide de la fórmula general II

25

5



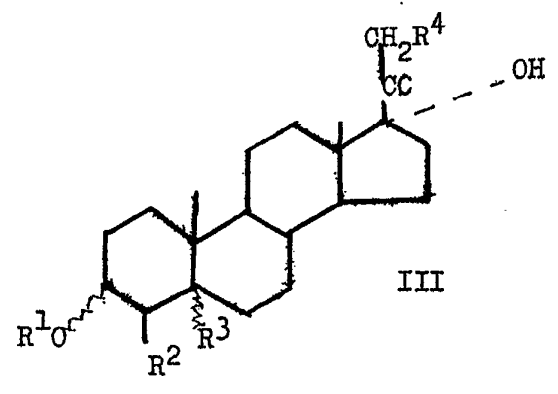
10

en que R^2 e R^4 tienen los significados indicados, o un derivado esterificado susceptible de reaccionar en posición 3 de dicho 3-hidroxiesteroide, con un alcohol de la fórmula R^1OH o con un derivado susceptible de reaccionar de dicho alcohol; o porque en un compuesto de la fórmula general

15

III.

20



25



12 DIC

5 en que R¹ a R⁴ tienen el significado indicado, se elimina el grupo 17 alfa-OH por tratamiento con zinc en ácido acético acuoso o porque se pone en libertad un grupo 20-ceto y/o 21-R⁴ funcionalmente modificado de un esteroide por lo demás correspondiente a la fórmula I, por solvólisis, preferiblemente por hidrólisis ácida o alcalina, o por hidrogenólisis, y porque eventualmente se esterifica un grupo hidroxilo libre en posición 21, o se transforma un 21-éster ácido o básico en su sal de éster, y/o se hidrogena catalíticamente un doble enlace que se encuentra en posición 4 (5)

2.- Procedimiento para la preparación de éteres de la serie del pregnano.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

12 DIC. 1931

P.A.

20

[Handwritten signature]
 Director de Estudios
 P. A. P. A.

25