

28 APR 1972

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

P.- 50.773
A 11-67/1266 MM/Hu

402230

MEMORIA DESCRIPTIVA

402230

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYAR R.T.

entidad húngara

Int. Cl.: <u>C07C</u>

establecida en Gyömrői ut 21, Budapest X., Hungría

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS 21-ESTERES DE ACIDO NITRICO QUE PERTENECEN A LA SERIE DEL PREGNANO"

(Clase Internacional C07c)

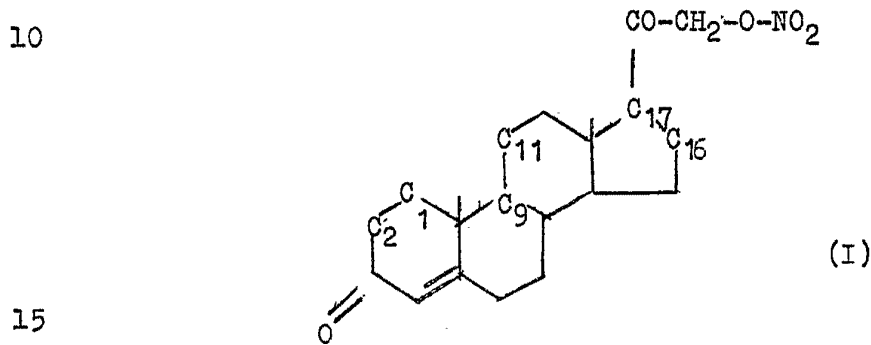
402230

28

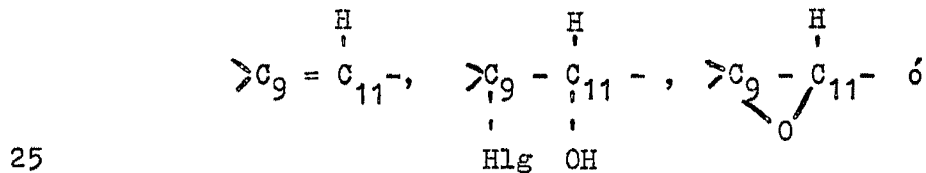


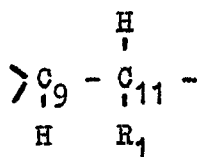
La presente invención se refiere a nuevos ésteres de ácido nítrico de 21-alcoholes que pertenecen a la serie del pregnano, así como a un procedimiento para prepararlos.

5 Los nuevos compuestos según la invención corresponden a la fórmula general:

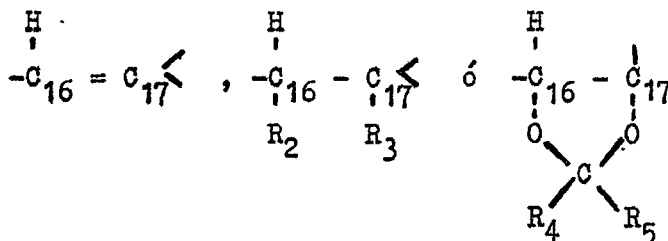


20 donde C₁-C₂ representa un enlace sencillo o doble;
C₉-C₁₁ representa un grupo de fórmula





5 C₁₆-C₁₇ representa un grupo de fórmula



10

Hlg representa un átomo de halógeno; R₁ representa un grupo alfa- o beta-hidroxilo, opcionalmente convertido en sus derivados éster; R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alfa- o beta-hidroxilo, opcionalmente convertido en sus derivados éster; R₃ representa un grupo alfa-hidroxilo, opcionalmente convertido en sus derivados éster; y R₄ y R₅ son idénticos o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol C₁₋₄ o un grupo fenilo o aralcoholo, pudiendo estar estos últimos grupos opcionalmente sustituidos en el anillo aromático.

25 Los ésteres esteroides de ácido nítrico conocidos pueden ser preparados y aislados fácil-

402230

28

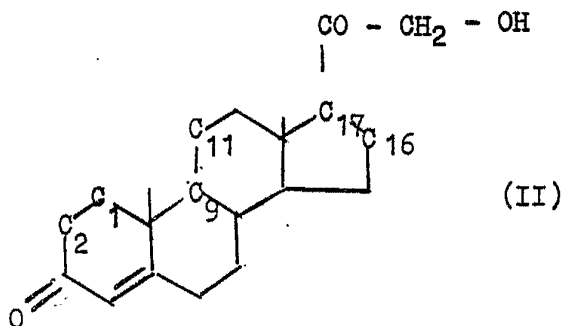


mente, y debido a su estabilidad pueden ser usados con gran ventaja para la protección de grupos hidroxilo (C. Djerassi: Steroid Reactions (Reacciones de esteroides), págs. 75 a 76, 1963). Como consecuencia de esta ventajosa propiedad, los nuevos ésteres de ácido nítrico pueden ser usados para preparar compuestos esteroides utilizables en terapia, y además los nuevos compuestos, por sí mismos, poseen valiosas propiedades farmacológicas.

10 Los nuevos compuestos de fórmula general I pueden ser preparados como sigue:

a) Un 21-alcohol de fórmula general II:

15



20

25 donde los sustituyentes tienen los mismos significados

22.4.72

402230



dos antes indicados, es convertido de manera conocida en el correspondiente éster de ácido nítrico, o bien:

5 b) los 21-ésteres de ácido nítrico pertenecientes a la serie del pregnano, y que tienen la fórmula general I, donde los sustituyentes tienen los mismos significados antes indicados, son convertidos en otros derivados de fórmula general I.

10 Y, si se desea, los ésteres de ácido nítrico son aislados según métodos conocidos por sí mismos.

Según el método a), los 21-ésteres de ácido nítrico se preparan, por ejemplo, mezclando un 21-alcohol de fórmula general II con una mezcla de ácido nítrico concentrado y anhídrido acético, en presencia de un disolvente inerte. Durante este método, la solución del esteroide es añadida a la mezcla enfriada de ácido nítrico y anhídrido acético. Cuando ha terminado la reacción de esterificación, la mezcla es agitada con agua, la fase orgánica es lavada hasta neutralidad, y se elimina el disolvente. El éster residual de ácido nítrico es purificado por tratamiento con un disolvente, y/o por métodos de cristalización. En este procedimiento los disolventes más preferidos son los hidro

15

20

25

402230

28 APR 1952



carburos halogenados. La temperatura de reacción,
la cantidad de reactivos, así como la proporción
ácido nítrico:anhídrido acético, dependen de la na-
turalaleza del 21-alcohol usado como sustancia de par-
5 tida, pero ventajosamente el ácido nítrico y el an-
hídrido acético son usados en exceso. La reacción
se efectúa generalmente a una temperatura de apro-
ximadamente 0°C.

El curso de la reacción puede ser segui-
10 do fácilmente por cromatografía en capa delgada, y
la terminación de la reacción puede ser determina-
da con exactitud por este método.

Los 21-ésteres de ácido nítrico obtenidos
por el método anterior son sustancias de color ama-
15 rillo claro o verdosas. Los productos crudos se ob-
tienen con rendimientos de 85 a 95%. En base a la
cromatografía en capa delgada los productos son uni-
formes, y su grado de pureza es generalmente mayor
que el 90%, según se determina por medidas analíti-
20 cas.

El anterior método puede ser usado tam-
bién para preparar di-, tri- y tetraésteres de áci-
do nítrico. Si el compuesto de partida de fórmula
general II contiene, por ejemplo, un grupo $-\overset{\overset{|}{\text{C}}_9}{\text{C}}-\overset{\overset{|}{\text{C}}_{11}}{\text{C}}-\text{OH}$,
25 en el puesto de C_9-C_{11} , y/o un grupo $-\overset{\overset{|}{\text{C}}_{16}}{\text{C}}-\overset{\overset{|}{\text{C}}_{17}}{\text{C}}-\text{OH}$ en



el puesto de C₁₆-C₁₇, la reacción de esterificación antes descrita proporciona los correspondientes di- y trinitratos. Por ejemplo, cuando se usa pregna-1,4-dien-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona como sustancia de partida, se obtiene el correspondiente 11,17,21-trinitrato.

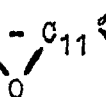
Según el método b), los 21-ésteres de ácido nítrico de fórmula general I son convertidos en otros compuestos de fórmula general I por métodos y reacciones conocidos por sí mismos. Los compuestos de fórmula general I que contienen un doble enlace en posición 9-11 (es decir, los compuestos de fórmula general I en los que C₉-C₁₁ representa el grupo $\text{>C}_9 = \text{C}_{11}\text{<}$) se pueden hacer reaccionar por ejemplo con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, produciendo los correspondientes derivados 9alfa-bromo-11beta-hidroxiclicos (es decir, compuestos de fórmula general I en los que C₉-C₁₁ representa un grupo $\text{>C}_9 - \text{C}_{11}\text{<}$). Los bromhidra-

20



tos así obtenidos pueden ser convertidos en los correspondientes derivados epoxídicos (es decir, compuestos de fórmula general I en los que C₉-C₁₁ representa el grupo $\text{>C}_9 - \text{C}_{11}\text{<}$) por escisión de

25



402230

28 AB



bromuro de hidrógeno según técnicas conocidas.

Estos últimos derivados epoxídicos son importantes sustancias de partida en la preparación de compuestos que contienen fluor, ampliamente usados en terapia.

Según investigaciones farmacológicas anteriores, los nuevos 21-ésteres nítricos de fórmula general I poseen efectos antiinflamatorios, antialérgicos y cardiotrópicos. Algunos de los derivados pueden ser usados también como agentes vasodilatadores.

La invención se aclara más con ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Se añaden gota a gota 56,50 ml (61,26 g, 0,6 moles) de anhídrido acético a 15,7 ml (23,29 g, 0,36 moles) de ácido nítrico concentrado que tiene una densidad relativa de al menos 1,50. Durante la adición, la mezcla es agitada y enfriada hasta -10°C . Luego se añade gota a gota a la mezcla, a una temperatura de -10°C , una solución de 23,59 g (0,06 moles) de 16alfa,17alfa,21-trihidroxipregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-16,17-acetónido en 354 ml de cloroformo. La mezcla es agitada a esta temperatura du-

402230

28 ABR 1972



5 rante otros 30 min, y luego es lavada con 1500 ml de agua helada. La fase acuosa es separada, sometida a extracción dos veces con cloroformo, las soluciones en cloroformo son reunidas, lavadas hasta neutralidad, secadas sobre sulfato sódico anhidro y evaporadas hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 25,40 g de 21-éster de ácido nítrico de 16alfa,17alfa,21-trihidroxipregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-16,17-acetónido, cristalino, amarillo claro. En base a la cromatografía en capa delgada, se forma un producto uniforme. P. f. 163-169°C (con descomposición). Rendimiento, 95,5%.

10 La muestra del producto anterior funde a 168°C con descomposición tras recristalización con una mezcla 8:2 de metanol y acetona.

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 385 \text{ (238-239 m/\mu ; EtOH)}$$

Fórmula empírica: $C_{24}H_{29}O_7N$ (M = 443,48)

Análisis elemental: Calculado: O, 25,25%

Hallado : O, 24,90%

20 Máximos de absorción característicos: 5,80; 6,01; 6,08; 6,17; 6,25; 7,80; 9,30; 9,57; 11,80 μ .

Ejemplo 2

25 Se añaden gota a gota 18,9 ml (20,42 g,

402230

28 ABR 1972



0,20 moles) de anhídrido acético a 5,05 ml (7,57 g,
0,12 moles) de ácido nítrico concentrado (densidad
relativa, mínimo 1,50). Durante esta operación la
mezcla es agitada y enfriada a -10°C . Luego se añae
5 de gota a gota a la mezcla de reacción enfriada una
suspensión de 8,69 g (0,02 moles) de 9alfa-fluoro-
11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-dion-16,17-acetónido en 87 ml de cloroformo.
El esteroide se disuelve en la mezcla de reacción
10 en de 1 a 2 min. La mezcla es agitada durante 30
min a -10°C , y luego es vertida en 250 ml de agua
de hielo. La fase acuosa es sometida a extracción
con 3x90 ml de cloroformo. Las soluciones en cloro-
formo son reunidas y tratadas como se describe en
15 el ejemplo 1. Se obtienen 9,06 g de 21-éster de
ácido nítrico del 9alfa-fluoro-11beta,16alfa,17al-
fa,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20dion-16,17-a-
cetónido, amarillento-blanco, cristalino. En base
a la cromatografía en capa delgada, se forma un
20 producto uniforme. Punto de fusión, de 203 a 214°C
(con descomposición). Rendimiento, 94,5%.

Tras varias recristalizaciones con aceto
na, el producto funde a 210°C con descomposición.

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 346 \text{ (238-239 m/\mu ; EtOH)}$$

25 Fórmula empírica: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{FN}$ (479,51)

402230



Análisis elemental: Calculado: F, 3,96%

Hallado : F, 3,84%

Ejemplo 3

5 Se añaden gota a gota 9,44 ml (10,21 g,
0,10 moles) de anhídrido acético y una suspensión
de 6,93 g (0,02 moles) de 17alfa,21-dihidroxipregn-
10 4-en-3,20-diona en 70 ml de cloroformo a 2,52 ml
(3,78 g, 0,08 moles) de ácido nítrico concentrado,
a una temperatura de -10°C . La mezcla de reacción
es agitada durante 10 min a -10°C , y luego es ver-
tida sobre 250 ml de agua de hielo. La fase acuosa
es sometida a extracción con 2x70 ml de cloroformo.
Las soluciones en cloroformo son reunidas y
15 tratadas como se describe en el ejemplo 1. Se ob-
tienen 6,80 g de 21-éster de ácido nítrico de 17al
fa,21-dihidroxipregn-4-en-3,20-diona. Punto de fu-
sión, de 154 a 159°C (con descomposición). Rendi-
miento, 86,8%.

20 Tras varias recristalizaciones con metanol,
se obtiene un producto que se descompone a
 159°C . Este producto resultó ser uniforme según
cromatografía en capa delgada.

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 448 \text{ (240-241 m}\mu\text{ ; EtOH)}$$

25 Fórmula empírica: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$ (M = 391,45)

22.4.72

402230



Análisis elemental: Calculado: O, 24,52%

Hallado : O, 24,38%

Máximos de absorción característicos:

2,98; 5,81; 6,08; 6,22; 7,80; 11,75 μ .

5

Ejemplo 4

Se hacen reaccionar 8,4 ml (12,6 g, 0,20 moles) de ácido nítrico concentrado con 31,4 ml (34,00 g, 0,33 moles) de anhídrido acético y 6,93 g (0,02 moles) de 17alfa,21-dihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona, según se describe en el ejemplo 3. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 0°C. Luego se sigue como se describe en el ejemplo 3. Se obtienen 7,12 g de 17,21-dinitrato de 17alfa,21-dihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona. Según cromatografía en capa delgada, se forma un producto uniforme. Punto de fusión, de 127 a 140°C (con descomposición). Rendimiento, 81,5%.

15

20

El producto crudo obtenido es recristalizado una vez con una mezcla 1:1 de metanol y éter, y luego una vez con metanol. Se obtiene un compuesto que se descompone a 141°C.

$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 416$ (239-240 m/ μ ; EtOH)

Fórmula empírica: $C_{21}H_{28}O_8N_2$ (436,45)

25

Análisis elemental: Calculado: O, 29,33%

402230

28



Hallado: 0, 29,21%

Máximos de absorción característicos: 5,68;
5,90; 6,01; 7,69; 7,75; 11,82 μ .

Ejemplo 5

5

Se hace reaccionar como se describe en el ejemplo 2 una solución de 7,21 g (0,02 moles) de 16alfa-metil-17alfa,21-dihidroxipregn-4-en-3,20-diona en 144 ml de cloroformo. Tras elaborar la mezcla, se obtiene 21-éster de ácido nítrico de 16alfa-metil-17alfa,21-dihidroxipregn-4-en-3,20-diona en forma de producto blancuzco cristalino. En base a la cromatografía en capa delgada, se forma un producto uniforme. Peso, 7,45 g. Punto de fusión, de 146 a 159°C (con descomposición). Rendimiento, 92%.

10

15

Tras varias recristalizaciones con metanol, se obtiene un producto que funde a 156°C con descomposición.

20

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 432 \text{ (240 m}\mu \text{, EtOH)}$$

Fórmula empírica: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}$ (405,48)

Análisis elemental: Calculado: 0, 23,68%

Hallado: 0, 23,87%

Máximos de absorción característicos:

25

2,98; 5,80; 6,01; 6,20; 7,80; 11,70 μ .

402230

28 ABR 1972



Ejemplo 6

Se hace reaccionar como se describe en el ejemplo 2 una suspensión de 7,17 g (0,02 moles) de 9beta,11beta-epóxido-17alfa,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 92 ml de cloroformo. Se obtienen 7,84 g de 21-éster de ácido nítrico de 9beta,11beta-epóxido-17alfa,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, en forma de cristales aceitosos de color amarillento-blanco. Rendimiento, 95,8%.

10 El producto crudo es triturado con 16 ml de éter. Se obtienen 6,42 g de un producto cristalino blanco, p. f. de 148 a 160°C (con descomposición). Tras varias recristalizaciones con metanol se obtiene un producto que se descompone a 165°C.

15 Este producto es uniforme en base a la cromatografía en capa delgada.

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 408 \text{ (248-249 m}\mu\text{, EtOH)}$$

Análisis elemental: Calculado: O, 27,76%

Hallado : O, 27,67%

20 Máximos de absorción característicos:
3,00; 5,80; 6,01; 6,11; 6,25; 7,80, 11,22; 11,68
/u.

Ejemplo 7

25 Se hace reaccionar una solución de 8,29



g (0,02 moles) de 9beta,11beta-epóxido-16alfa,17alfa,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetónido en 166 ml de cloroformo con ácido nítrico y anhídrido acético, según se describe en el Ejemplo

5 2. La mezcla es agitada durante 1 hora a 0°C, y luego es elaborada según se describe en el ejemplo 2. Se obtienen 9,02 g de 21-éster de ácido nítrico de 9beta,11beta-epóxido-16alfa,17alfa,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetónido en forma

10 de cristales de color amarillo claro. En base a la cromatografía en capa delgada, se forma un producto uniforme. Punto de fusión, de 145 a 152°C (con descomposición). Rendimiento, 98,1%.

Tras varias recristalizaciones con metanol, se obtiene un producto que funde a 154°C con descomposición.

15

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 357 \text{ (247-248 m}\mu\text{, EtOH)}$$

Fórmula empírica: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{N}$ (459,48)

Análisis elemental: Calculado: 0, 27,86%

20 Hallado : 0, 27,60%

Máximos de absorción característicos:
5,78; 5,99; 6,06; 6,13; 6,23; 7,78; 9,27; 9,62;
11,70 μ .

Ejemplo 8

25

22.4.72

402230

28 ABR 1972



Se hace reaccionar una suspensión de 7,17 g
(0,02 moles) de 16alfa,17alfa,21-trihidroxipregna-
1,4,9(11)-trien-3,20-diona, a -10°C, durante 15
min, con una cantidad de ácido nítrico y de anhí-
5 drido acético indicada en el ejemplo 4. La reacción
se efectúa y la mezcla se elabora como se describe
en el Ejemplo 2. Se obtienen 8,32 g de 16,21-dini-
trato de 16alfa,17alfa,21-trihidroxipregna-1,4,9(11)-
trien-3,20-diona cristalino, amarillento-blanco. En
10 base a la cromatografía en capa delgada, se obtie-
ne un producto uniforme que contiene contaminacio-
nes de diol en cantidad menor que 0,1%. Punto de
fusión, de 172 a 182°C (con descomposición). Rendi-
miento, 92,8%.

15 Tras varias recristalizaciones con acetona
se obtiene un producto que funde a 174°C, con des-
composición.

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 385 \text{ (237-238 m}\mu\text{; EtOH)}$$

Fórmula empírica: $C_{21}H_{24}O_9N_2$ (448,42)

20 Análisis elemental: Calculado: C, 32,11%

Hallado : C, 31,96%

Máximos de absorción característicos:

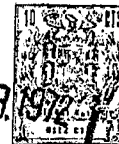
3,12; 5,77; 6,01; 6,08; 6,12; 6,20; 7,22; 7,80;
8,75; 9,60; 11,62; 14,25 μ .

25

22.4.72

402230

28 ABR. 1972

Ejemplo 9

Se disuelven en 220 ml de tetrahidrofura
no 11,0 g (0,025 moles) de 21-éster de ácido nítrico
de 16alfa,17alfa,21-trihidroxipregna-1,4,9(11)-
5 trien-3,20-dion-16,17-acetónido (producto prepara-
do como se describe en el ejemplo 1), y se añaden
a la solución, a temperatura ambiente, 13,5 ml
(0,75 moles) de agua, 4,5 ml (0,375 moles) de solu-
ción acuosa de ácido perclórico al 60%, y 5,38 g
10 (0,019 moles) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.
La mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a
de 20 a 25°C en la oscuridad, y luego es vertida
en una solución de 2,7 g de sulfhidrato sódico en
1100 ml de agua, con agitación. La suspensión obte-
15 nida es agitada durante 30 min adicionales, y luego
el producto es separado por filtración y lavado con
agua hasta neutralidad. Se obtienen 13,30 g de 21-
éster de ácido nítrico de 11beta,16alfa,17alfa,21-
tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetó-
20 nido. Contenido de bromhidrina: 101,0%. Punto de
fusión, de 206 a 214°C (con descomposición). Ren-
dimiento, 98,5%.

Tras recristalización con una mezcla de
tetrahidrofurano y éter diisopropílico, el producto
25 funde a 202°C con descomposición.

402230



$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 275$ (241-242 m μ , EtOH)

Fórmula empírica: $C_{24}H_{30}O_8BrN$ (540,42)

Análisis elemental: Calculado: Br, 14,79%

Hallado : Br, 14,90:

- 5 Máximos de absorción característicos:
2,93; 5,80; 6,00; 6,09; 6,15; 6,22; 7,80, 9,55;
11,70 μ .

Ejemplo 10

- 10 Se hace reaccionar como se describe en el ejemplo 2 una solución de 9,91 g (0,02 moles) de 9alfa-bromo-11beta,16alfal7alfa,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetónido en 100 ml de cloroformo. Se obtienen 8,27 g de 21-éster
- 15 de ácido nítrico de 9alfa-bromo-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-dionel6,17-acetónido. El contenido de bromhidrina en el producto cristalino amarillo es 101,7%. Punto de fusión, de 201 a 204,5°C. Rendimiento, 76,5%.
- 20 El producto es recristalizado con una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y éter diisopropílico. En base a los espectros ultravioletas e infrarrojo y a la cromatografía en capa delgada, este compuesto es idéntico al producto preparado como se describe en el ejemplo 9.
- 25



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, con fecha 7 de Mayo de 1.971, bajo el Número RI-429, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial

5

REIVINDICACIONES

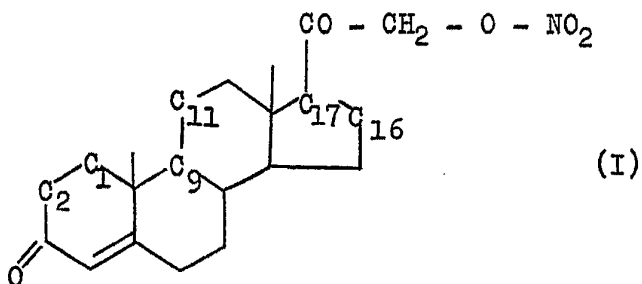
10

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:

15

1ª.- Procedimiento para preparar nuevos 21-ésteres de ácido nítrico que pertenecen a la serie del pregnano, y que tienen la fórmula general:

20



25

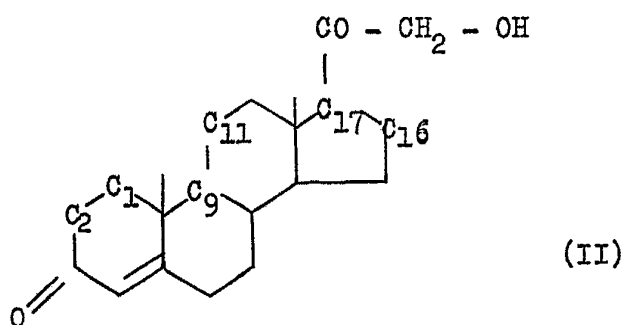
28.3.74



pos opcionalmente sustituidos en el anillo aromático; caracterizado dicho procedimiento porque: a) los 21-alcoholes que pertenecen a la serie del pregnano y tienen la fórmula general (II):

5

10



15

donde C_1-C_2 , C_9-C_{11} , $C_{16}-C_{17}$, Hlg; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los mismo significados antes definidos, son convertidos de manera conocida en sus ésteres de ácido nítrico; o b) los 21-ésteres de ácido nítrico pertenecientes a la serie del pregnano, y que

20 tienen la fórmula general I, son convertidos en otros derivados de fórmula general I, y, si se desea, se aíslan los ésteres de ácido nítrico.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación

25

1ª, caracterizado porque los 21-alcoholes pertenecien-

402230



tes a la serie del pregnano, y que tienen la fórmula general II, se hacen reaccionar con una mezcla de ácido nítrico concentrado y anhídrido acético.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque un compuesto de fórmula
general I, donde C_9-C_{11} representa un grupo $\begin{matrix} \diagup C_9 = C_{11} \diagdown \end{matrix}$,
y los otros sustituyentes son igual que se han definido
en la reivindicación 2ª, se hace reaccionar con 1,3-
10 dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

4ª.- Procedimiento para preparar nuevos 21-
ésteres de ácido nítrico que pertenecen a la serie
del pregnano.

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

Esta Memoria consta de veintidos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28.3.74

P.A.

Alfredo de
por

28.3.74 IFG