

414417

P.- 54.255

25.106-800  
Anaesthetics 17

F.C. 27-V-75

Int. Cl. <sup>a</sup> : C07J // A61K

### Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES DE  
LAS SERIES DEL PREGNANO O DEL 19-NORPREGNANO"  
(Clase Internacional C07c)

414411

25



Este invento concierne a compuestos de la serie del pregnano que tienen actividad anestésica.

Desde hace mucho tiempo se ha sabido que un cierto número de esteroides dan lugar a una profunda depresión del sistema nervioso central y en sentido farmacodinámico actúan como anestésicos o hipnóticos. Tales compuestos han sido el objeto de considerables estudios en un intento de encontrar agentes anestésicos que reemplacen a sustancias tales como la tiopentona sódica que se utiliza normalmente, pero de la que se sabe bien que está acompañada por un cierto grado de riesgos o de desventajas. La bibliografía muestra que se han estudiado a este respecto muchísimos compuestos esteroides. Se pueden encontrar revisiones y discusiones de algunos de los trabajos realizados, por ejemplo, en "Métodos en Investigación de Hormonas" (editado por Ralph I. Dorfman, volumen III, Parte A, Academic Press, Londres y Nueva York, 1964, páginas 415-475); H. Witzel, Z. Vitamin Hormon-Fermentforsch. 1959, 10, 46-74; H. Selye, Endocrinology, 1942, 30, 437-453; S. K. Figdor y otros, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1957, 119, 299-309, y Atkinson y otros, J. Med. Chem. 1965, 8, 426-432.

Una amplia revisión de la bibliografía indica que muchos esteroides anestésicos poseen mala actividad y/o largos periodos de inducción. Una variedad de efectos indeseables secundarios tales como parestesia y deterioro

414411



de las venas han sido observados también.

Se ha encontrado ahora actividad anestésica útil en un nuevo grupo de esteroides del grupo del pregnano.

5 Por lo tanto, el invento crea esteroides de las series del pregnano o del 19-nor-pregnano que poseen un grupo 3  $\alpha$ -hidroxi, un átomo 17 $\alpha$ -hidrógeno, un grupo 20-oxo, y en la posición 21 un grupo ciano, amino básico o azido, y las sales de los mismos.

10 Los compuestos del invento pueden poseer sustituyentes en otras posiciones del núcleo esteroide, por ejemplo, en las posiciones, 2, 3 $\beta$ , 11 ó 16. Asimismo pueden estar también insaturados, por ejemplo, en las posiciones  $\Delta^{8(9)}$  y/o  $\Delta^1$  ó  $\Delta^4$ . Cuando está presente un átomo de hidrógeno en la posición 5, éste puede estar en configuración  $\alpha$  o  $\beta$ , preferiblemente en la configuración  $\alpha$ .

15

En general, los compuestos del invento son buenos agentes anestésicos con períodos de inducción generalmente cortos, siendo en general instantánea la acción anestésica con dosis apropiadas; por lo tanto, estos compuestos son excelentes agentes anestésicos para inducir anestesia que ha de ser mantenida, por ejemplo, mediante un agente anestésico por inhalación tal como éter, halotano, óxido nitroso o tricloroetileno. No obstante, los compuestos son capaces de mantener anestesia y analgesia en un

20

25

414411



grado suficiente para hacer posible realizar operaciones quirúrgicas diversas sin la ayuda de un anestésico por inhalación, siendo mantenido el grado requerido de anestesia si es necesario mediante administración repetida (o incluso mediante administración continua). Además, dichos agentes anestésicos de acuerdo con el invento dan lugar en general a efectos secundarios mínimos en comparación con muchos de los anestésicos del tipo de esteroide que anteriormente se han descrito.

10 El grupo amino básico que puede estar presente en la posición 21 es preferiblemente uno en que el átomo de nitrógeno amínico es un miembro de un anillo saturado o insaturado, sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 ó 6 miembros, el cual puede  
15 contener uno o más heteroátomos adicionales, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos pueden estar sustituidos por ejemplo por uno o más grupos oxo, alcoholo (por ejemplo metilo), aralcoholo, alcoxi, alcoxicarbonilo o aciloxi. El anillo contiene preferiblemente dos heteroátomos (incluyendo el átomo de nitrógeno amínico), siendo  
20 oxígeno o azufre el segundo heteroátomo. Generalmente se prefieren anillos saturados, siendo ejemplos de ellos morfolina, tiamorfolina y tiazolidina.

Estos últimos anillos, particularmente la morfolina, pueden llevar a su vez sustituyentes, por ejemplo  
25



414411



-5

Los sustituyentes éter, que pueden ser saturados o insaturados, incluyen grupos alcoxi inferior ( $C_1-C_6$ ), grupos alquenoiloxi inferior (por ejemplo un grupo aliloxi), grupos cicloalcoxi (por ejemplo un grupo ciclohexiloxi), grupos ariloxi (por ejemplo un grupo fenoxi) y grupos aralcoxi (por ejemplo un grupo benciloxi). Grupos tioéter correspondientes a los grupos éter arriba mencionados son representativos de sustituyentes  $2\beta$ -tioéter.

El sustituyente en posición  $2\beta$  pueden ser alternativamente un grupo azido, sulfoniloxi (por ejemplo tosiloxi), o un grupo aciltio.

Ejemplos de grupos  $2\beta$ -alcohilo incluyen especialmente grupos alcohilo inferior que contienen 1 a 5 átomos de carbono tales como grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo y ter-butilo. Un ejemplo de un grupo cicloalcohilo es un grupo ciclohexilo.

Ejemplos de sustituyentes alcanciloxi inferior en posición  $2\beta$  incluyen grupos acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, piperidinoacetoxi, morfolinoacetoxi, dietilaminoacetoxi y cloroacetoxi. Ejemplos de grupos alcoxi inferior incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi y ter-butoxi, y los correspondientes tio-compuestos ilustrados por sustituyentes alcohiltio inferior.

Los sustituyentes alcoxi inferior y alcohiltio inferior en la posición  $2\beta$  pueden estar sustituidos por su parte

414411



5 por ejemplo por uno o más átomos de halógeno (por ejemplo cloro), grupos alcoxi inferior, carboxilo esterificado (por ejemplo etoxicarbonilo), hidroxilo, amino o amino sustituido (por ejemplo morfolino) o grupos aciloxi sustituidos o no sustituidos (por ejemplo morfolinoacetoxi, cloroacetoxi o dietilaminoacetoxi), o grupos heterocíclicos, por ejemplo un grupo tetrahidrofurano. Los grupos alcoholilo, cicloalcoholilo y arilo pueden asimismo estar sustituidos.

10 La posición 2  $\beta$  puede llevar también sustituyentes amínicos, por ejemplo grupos amino o amino sustituidos, por ejemplo monoalcoholamino o dialcoholamino o grupos amino heterocíclicos saturados, insaturados o aromáticos, por ejemplo un grupo morfolino.

15 Un sustituyente en posición 2  $\beta$  particularmente importante es un grupo etoxi.

Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en la posición 2  $\alpha$  son grupos alcoholilo, que tienen por ejemplo 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo o etilo, o átomos de halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

20 Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en la posición 3  $\beta$  son grupos alcoholilo que tienen, por ejemplo, 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo o pentilo.

25 Un grupo oxo puede estar presente en la posición 11, y son particularmente importantes los compuestos que

414411



5 tienen este sustituyente. Alternativamente, un grupo hidroxi puede estar presente en la posición 11, o bien en la configuración  $\alpha$ , o bien, en presencia o ausencia de un grupo  $\alpha$ -alcoholo o alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo metilo o alilo), en la configuración  $\beta$ . Otra agrupación posible es un grupo epoxi unido también a la posición 9.

10 La posición 16 puede estar sustituida por uno o más grupos alcoholo o alcoxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, metoxi o gem-dimetilo) o por un átomo de halógeno (por ejemplo flúor o cloro). Un único sustituyente en posición 16 puede estar en la configuración  $\alpha$  ó  $\beta$ .

15 Ciertos de los compuestos del invento, por ejemplo los que contienen un átomo de nitrógeno básico, son capaces de formar sales por adición de ácido y esto tiene la ventaja de tender a mejorar la solubilidad en agua de los compuestos. Dichas sales incluyen, en el caso de compuestos sustituidos por grupos amino, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, para-toluensulfonatos, metan  
20 sulfonatos, citratos, tartratos, acetatos, ascorbatos, lactatos, maleatos y succinatos.

25 Las soluciones de sales por adición de ácido de compuestos que contienen un átomo de nitrógeno básico pueden disolver también cantidades adicionales de la base libre. Estas soluciones pueden ser deseables debido a que

414411



son menos ácidas que las de la sal por adición de ácido,  
y pueden ser formadas por ejemplo añadiendo la base libre  
u otra base a una solución de la sal por adición de ácido.  
Por ejemplo, el citrato de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -  
5 -pregnano-11,20-diona acuoso puede disolver hasta 2 ó más  
equivalentes de la base libre.

Compuestos que tienen un grupo 21-ciano son ca-  
paces de formar sales solubles en agua, tales como sales  
de metal alcalino, por ejemplo de sodio, potasio o litio,  
10 y sales de amonio (incluyendo de amonio sustituido).

Cuando estas sales se utilizan como agentes anes-  
tésicos deberán ser atóxicas, es decir fisiológicamente  
aceptables en la dosificación en la que son administradas.  
No obstante, pueden utilizarse otras sales por ejemplo pa-  
15 ra el aislamiento del producto desde una reacción de sín-  
tesis.

Compuestos particularmente preferidos de acuerdo  
con el invento en virtud de sus excelentes propiedades anes-  
tésicas son:

- 20 1.- 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-dio-  
na y su sal sódica;
- 2.- 21-ciano-2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-  
-11,20-diona y su sal sódica;
- 3.- 21-ciano-2 $\beta$ -metoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-  
25 11,20-diona;

414411



- 4.- 21-ciano-2 $\beta$ -isopropoxi-3 $\alpha$  -hidroxi-5 $\alpha$  -  
-pregnan-11,20-diona;
- 5.- 21-ciano-3 $\alpha$  -hidroxi-16 $\alpha$  -metil-5 $\alpha$  -preg  
nan-11,20-diona;
- 5 6.- 3 $\alpha$  -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$  -pregnan-11,20-  
-diona y sus sales de citrato, mesilato y clorhidrato;
- 7.- 2 $\beta$  -etoxi-3 $\alpha$  -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$  -  
-pregnano-11,20-diona y sus sales de citrato, fosfato, ace  
tato y ascorbato;
- 10 8.- 3 $\alpha$  -hidroxi-16 $\alpha$  -metil-21-morfolino-5 $\alpha$  -  
-pregnan-11,20-diona;
- 9.- 3 $\alpha$  -hidroxi-21-(2'-metilmorfolino)-5 $\alpha$  -  
-pregnan-11,20-diona;
- 10.- 3 $\alpha$  -hidroxi-21-(cis-2',6'-dimetilmorfoli  
no)-5 $\alpha$  -pregnan-11,20-diona;
- 15 11.- 3 $\alpha$  -hidroxi-21-tiamorfolino-5 $\alpha$  -pregnan-  
-11,20-diona;
- 12.- 3 $\alpha$  -hidroxi-21-tiamorfolino-19-nor-5 $\alpha$  -  
-pregnan-11,20-diona y su citrato;
- 20 13.- 21-azido-3 $\alpha$  -hidroxi-5 $\alpha$  -pregnan-11,20-  
-diona;
- 14.- 21-azido-2 $\beta$  -etoxi-3 $\alpha$  -hidroxi-5 $\alpha$  -preg  
nan-11,20-diona;
- 15.- 21-azido-3 $\alpha$  -hidroxi-5 $\beta$  -pregnan-11,20-  
-diona;
- 25

414411



- 16.- 21-azido-3  $\alpha$  -hidroxi-5  $\alpha$  -pregnan-20-ona;  
17.- 21-azido-3  $\alpha$  -hidroxi-16  $\alpha$  -metil-5  $\alpha$  -pregnan-11,20-diona;  
18.- 21-azido-3  $\alpha$  -hidroxi-2  $\beta$  -metoxi-5  $\alpha$  -pregnan-20-ona;  
5  
19.- 21-azido-3  $\alpha$  -hidroxi-19-nor-5  $\alpha$  -pregnan-11,20-diona;  
20.- 21-azido-3  $\alpha$  -hidroxi-5  $\alpha$  -pregn-1-en-11,20-diona;  
10  
21.- 21-ciano-3  $\alpha$  -hidroxi-2  $\beta$  -metil-5  $\alpha$  -pregnan-11,20-diona;  
22.- 3  $\alpha$  -hidroxi-21-tiazolidino-5  $\alpha$  -pregnan-11,20-diona; y  
23.- 21-azido-3  $\alpha$  -hidroxi-2  $\beta$  -metil-5  $\alpha$  -pregnan-11,20-diona.  
15

Compuestos particularmente preferidos de la lista anterior son los compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 y sus sales, 13, 14, 16, 18, 20, 21 y 22.

20

FORMULACIONES FARMACEUTICAS.

Los compuestos anestésicos del invento pueden ser formulados según convenga, siguiendo prácticas farmacéuticas generalmente conocidas, (incluyendo prácticas medicinales tanto humanas como veterinarias), con la ayuda  
25

414411



de uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos. Para fines anestésicos, los esteroides serán administrados por inyección y por lo tanto un aspecto de este invento comprende una composición anestésica para administración por

5 vía parenteral que comprende un compuesto anestésico de acuerdo con el invento en un vehículo aceptable parenteralmente. Cuando los compuestos anestésicos son suficientemente solubles en agua (por ejemplo las sales, particularmente los citratos arriba citados) pueden ser formulados

10 en soluciones acuosas (por ejemplo soluciones estériles isotónicas). Muchos de los esteroides anestésicos del invento son difícilmente solubles en agua. Se ha encontrado, no obstante, que pueden ser formulados para administración por vía parenteral en una solución acuosa de un agente ten-

15 sioactivo no iónico aceptable parenteralmente. Estos agentes tensioactivos pueden ser utilizados incluso cuando el esteroide es suficientemente soluble en agua, dado que pueden reducir el riesgo de producción de una tromboflebitis.

20 Los agentes tensioactivos no iónicos utilizados para los fines de este invento son generalmente los del tipo soluble en agua, que tienen convenientemente un índice de equilibrio hidrófilo lipófilo, EHL de al menos 9, preferiblemente de al menos aproximadamente 12, ventajosamente de al menos aproximadamente 13. Preferiblemente, el

25



índice EHL del agente tensioactivo no es mayor de alrededor de 18. Puede utilizarse una mezcla de agentes tensioactivos, en cuyo caso es el índice EHL de la mezcla el que se encuentra convenientemente entre los valores que se acaban de mencionar.

5

Naturalmente el agente tensioactivo debe ser uno que sea fisiológicamente compatible, es decir que por su parte no de lugar a efectos secundarios fisiológicamente inaceptables en las dosificaciones empleadas en la especie que se pretende tratar (hombre o animal).

10

Los agentes tensioactivos para utilizarse de acuerdo con el invento se han de encontrar, por ejemplo, entre los siguientes agentes tensioactivos no iónicos y otras clases de agentes tensioactivos:

15

Derivados polioxietilados de aceites glicéridos grasos ( $C_{12}$ - $C_{20}$ ), por ejemplo aceite de ricino, que contiene de 35 a 60 grupos oxietileno por mol de aceite graso. Polioxietilen-éteres ( que contienen de 10 a 30 grupos oxietileno) de alcoholes de cadena larga (que contienen por ejemplo de 12 a 18 átomos de carbono).

20

Polioxietilen-polioxipropilen-éteres que contienen de 5 a 150 grupos oxietileno y de 15 a 50 grupos oxipropileno. Polioxietilen-éteres (que contienen de 6 a 12 grupos oxietileno) de alcohilfenoles cuyos grupos alcohilo contienen preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono.

25

414411



no.

Esteres de ácidos grasos (por ejemplo  $C_{12}$ - $C_{18}$ ) polioxietilados (que contienen de 15 a 30 grupos oxietileno) de anhídridos de alcoholes azúcares, por ejemplo sorbitán o mannitán.

5

Monoalcanolamidas y dialcanolamidas (cuyas porciones de alcohol contienen por ejemplo 1 a 5 átomos de carbono) de alcanolo de cadena larga (por ejemplo  $C_{10}$ - $C_{16}$ ), por ejemplo monoetanolamidas y dietanolamidas de lauroilo. Polietilénglicol-ésteres (que contienen de 6 a 40 unidades de óxido de etileno) de ácidos grasos de cadena larga (que contienen por ejemplo de 12 a 18 átomos de carbono) por ejemplo monooleatos de polietilénglicol (que contienen por ejemplo 8 unidades de óxido de etileno).

10

15

Otros agentes tensioactivos útiles incluyen fosfolípidos tales como lecitinas, por ejemplo lecitinas de huevo o de soja.

Ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos de los tipos anteriores, útiles de acuerdo con el invento, incluyen:

20

Cremophor EL, un aceite de ricino polioxietilado que contiene aproximadamente 40 unidades de óxido de etileno por unidad de triglicérido;

25

Tween 80, monooleato de polioxietilen-sorbitán que contiene alrededor de 20 unidades de óxido de etileno;



Tween 60, monoestearato de polioxietilen-sorbi-  
tán que contiene alrededor de 20 unidades de óxido de eti-  
leno; y

5 Tween 40, monopalmitato de polioxietilen-sorbi-  
tán que contiene alrededor de 20 unidades de óxido de eti-  
leno.

10 La expresión "soluciones" se utiliza aquí para  
designar líquidos que tienen el aspecto de soluciones genuí-  
nuas y que por lo tanto son ópticamente transparentes y  
capaces de pasar, por ejemplo, a través de un filtro micro-  
poroso, independientemente de que dichas soluciones sean  
soluciones genuínas en el sentido químico clásico e inde-  
pendientemente de que éstas sean estables o metastables.  
15 Así, puede ocurrir que el esteroide esté asociado con mi-  
celas. Las soluciones de este invento, independientemente  
de su naturaleza física precisa, se comportan como solu-  
ciones genuínas para la finalidad práctica de efectuar una  
inyección intravenosa.

20 La proporción de agente tensioactivo a utilizar  
en las composiciones de este invento depende de su natura-  
leza y de la concentración de esteroide deseada en la com-  
posición final.

25 En composiciones preferidas de acuerdo con el  
invento, la proporción de agente tensioactivo es prefe-  
riblemente de al menos 5% en peso y se encuentra ventajo-

414411



samente por encima de 10% en peso. Se ha encontrado que una proporción muy conveniente de agente tensioactivo es de 20% en peso, pero puede utilizarse 30% y hasta 50%. Las proporciones de agente tensioactivo son expresadas en peso con relación al volumen total de la composición.

5

En un método de preparar las soluciones que comprenden un agente tensioactivo, el esteroide es disuelto primero en el agente tensioactivo seleccionado, por ejemplo con calentamiento, y la solución resultante es disuelta en agua. Alternativamente, el esteroide puede ser disuelto en un disolvente orgánico volátil que tiene ventajosamente un punto de ebullición de menos de alrededor de 80°C que es miscible con el agente tensioactivo, tal como una cetona alifática inferior volátil, por ejemplo acetona o metil-etil-cetona, o un hidrocarburo halogenado volátil, por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno. Luego el agente tensioactivo es añadido a esta solución, el disolvente orgánico es eliminado por evaporación, por ejemplo haciendo pasar una corriente de un gas inerte a través de la solución, por ejemplo nitrógeno, y la solución de esteroide resultante en agente tensioactivo es mezclada con agua.

10

15

20

Las soluciones pueden ser preparadas asimismo agitando el esteroide con una solución acuosa del agente tensioactivo.

25

414411



En todos los casos, sencillos ensayos hacen posible determinar las proporciones relativas requeridas de agente tensioactivo.

5 Tal como resultará evidente, la proporción de esteroide que es disuelto en el medio acuoso de acuerdo con el invento depende de la solubilidad en agua del esteroide y, cuando está presente, de la naturaleza y cantidad del agente tensioactivo que se utilice. La composición contendrá generalmente al menos 1 mg/ml de esteroide, pero  
10 pueden prepararse soluciones que contengan por ejemplo hasta 300 mg/ml de esteroide o incluso 400 mg/ml. Las soluciones más concentradas pueden ser preparadas usualmente sólo con los esteroides solubles en agua, pero asimismo pueden prepararse soluciones de concentraciones adecuadas  
15 en casos en que sea necesario utilizar un agente tensioactivo. En particular, se ha encontrado con sorpresa que pueden prepararse soluciones que contengan hasta 30 mg/ml de compuestos insolubles en agua que contengan tanto grupos 21-azido como grupos 11-oxo.

20 Las soluciones anestésicas de acuerdo con el invento son administradas generalmente por inyección intravenosa, si bien, tal como es sabido en la técnica anestésica, en ciertos casos, por ejemplo, con niños pequeños, puede preferirse la inyección intramuscular.

25 Tal como es usual en el caso de agentes anesté-

414411



sicos, la cantidad de esteroide utilizado para inducir anestesia depende del peso del individuo que haya de ser anesthesiado. Para administración intravenosa en un hombre medio se encontrará en general que una dosis de 0,1 a 30  
5 (por ejemplo 0,2 a 30) mg/kg es satisfactoria para inducir anestesia, encontrándose la dosis preferida dentro del margen de 0,5 a 20 mg/kg. Naturalmente, la dosis variará en cierta extensión dependiendo del estado físico del paciente y del grado y período de anestesia que se requiera, todo según es bien conocido en la técnica. Por lo tanto, mediante ajuste de la dosis es posible lograr duraciones de anestesia que varían entre aproximadamente 10 minutos hasta una hora o incluso más tiempo. Si se desea mantener anestesia prolongada, pueden utilizarse dosis repetidas  
15 de las soluciones de este invento, siendo dichas dosis repetidas generalmente del mismo orden o menores que la dosis original. Alternativamente, puede efectuarse una administración continua por ejemplo en una cantidad de 0,025 - 2,0 (por ejemplo 0,09 - 1,4) mg/kg/minuto.

20 Cuando las soluciones anestésicas son administradas por vía intramuscular, son generalmente necesarias dosis mayores.

#### PREPARACION DEL COMPUESTO

25 Los compuestos del invento pueden ser preparados

414411



en general mediante el desplazamiento nucleófilo de un sustituyente fácilmente eliminable en la posición 21 de un correspondiente esteroide, con lo cual se introduce el deseado sustituyente en posición 21.

5 El esteroide de partida sustituido en posición 21 es preferiblemente el correspondiente 21-bromo-esteroide, pero pueden utilizarse otros compuestos, por ejemplo un correspondiente compuesto con sustituyente 21-cloro, 21-yodo o 21-sulfoniloxi (por ejemplo metansulfoniloxi).

10 En la preparación de los compuestos con sustituyentes 21-ciano, el correspondiente compuesto con sustituyente 21-bromo puede ser hecho reaccionar con un manantial de iones cianuro, por ejemplo una sal de cianuro de hidrógeno con una base orgánica o inorgánica, preferiblemente un cianuro de metal alcalino tal como cianuro de sodio o 15 de potasio. El cianuro se encuentra deseablemente presente en exceso. La reacción se puede llevar a cabo en cualquier disolvente inerte apropiado (por ejemplo un alcohol tal como etanol o metanol, una cetona tal como acetona o 20 metil-etil-cetona, disolventes del tipo de nitrilo tales como acetonitrilo o disolventes del tipo de amida tales como dimetilformamida o dimetilacetamida frecuentemente de modo ventajoso en presencia de agua). La reacción se puede efectuar a cualquier temperatura apropiada llegando 25 hasta la de reflujo. El producto de reacción inicial es

414411



5 normalmente una sal del nitrilo deseado con cationes procedentes del reaccionante de cianuro, y ésta es fácilmente soluble en la mezcla de reacción y por lo tanto bastante difícil de aislar. Por consiguiente es preferible añadir un ácido y aislar el producto en forma del nitrilo no iónico deseado.

10 En la preparación de los compuestos con sustituyentes 21-amino, el correspondiente 21-bromo-esteroide puede ser hecho reaccionar con una amina, por ejemplo una amina en que el átomo de nitrógeno amínico es un miembro de un anillo de 3 a 8 miembros tal como arriba se ha descrito o tiene la fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como arriba se han definido. La amina está presente deseablemente en exceso y desde luego puede utilizarse como disolvente en la reacción. La reacción puede llevarse a cabo alternativamente en cualquier disolvente inerte apropiado (por ejemplo en un éter cíclico tal como tetrahydrofurano o dioxano, una cetona, tal como acetona o ciclohexanona, una amida tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, o un alcohol tal como etanol o metanol) a cualquier temperatura apropiada, hasta la de reflujo. Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno o en presencia de un agente fijador de ácidos tal como óxido de calcio, carbonato de calcio o bicarbonato de calcio.

15

20

25

414411



En la preparación de compuestos con sustituyente 21-azido el correspondiente 21-bromo-esteroide puede ser hecho reaccionar con un manantial de iones azido, por ejemplo una azida de metal alcalino tal como azida de sodio o de litio. La reacción se efectúa preferiblemente en un medio disolvente polar (por ejemplo un éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente del tipo de amida o alcohol tal como arriba se ha indicado, o dimetilsulfóxido, con o sin un disolvente para el esteroide tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloroformo) a cualquier temperatura apropiada hasta la de reflujo.

En estas reacciones, tal como arriba se ha indicado, el compuesto de partida puede llevar en lugar de ello otro sustituyente en posición 21 susceptible de ser eliminado, en lugar del átomo de bromo.

Los compuestos sustituidos en posición 21 utilizados como materiales de partida en la preparación de los compuestos del invento pueden ser preparados con facilidad a partir de compuestos conocidos mediante métodos convencionales. Un compuesto con sustituyente 21-bromo puede ser preparado por ejemplo mediante bromación del correspondiente compuesto no sustituido en posición 21, por ejemplo con bromo molecular en un disolvente tal como metanol o etanol. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de -10 a + 30°C. Si se desea, la reacción puede ser acele-

414411

-5 JUN 1973



rada por la presencia de un catalizador tal como bromuro de hidrógeno (en ácido acético) o cloruro de acetilo.

5 En la preparación de compuestos de acuerdo con el invento que poseen un sustituyente opcional o un doble enlace de carbono-carbono tal como arriba se ha descrito, es conveniente que este sustituyente o esta insaturación esté presente en el material de partida sustituido en posición 21. Alternativamente, estos sustituyentes o esta insaturación pueden ser introducidos subsiguientemente, por ejemplo mediante técnicas generalmente conocidas utilizando compuestos conocidos en calidad de materiales de partida. Por razones de conveniencia se indican más adelante un cierto número de métodos de introducir los sustituyentes o la insaturación deseados en un 20-oxo-pregano oxigenado en posición 3; ciertos de estos métodos son nuevos.

10

15

La sustitución en la posición  $2\beta$  puede producirse, por ejemplo, pasando por el correspondiente compuesto con sustitución  $2\alpha$ ,  $3\alpha$ -epoxi. El compuesto epoxídico puede ser preparado a su vez deshidratando en primer término un compuesto 3-hidroxílico para dar el correspondiente compuesto  $\Delta^2$  (por ejemplo tosilando en primer término el grupo hidroxilo y luego destosilando el producto), y a continuación tratando el compuesto  $\Delta^2$  con un perácido para formar el anillo de  $2\alpha,3\alpha$ -epóxido.

20

25

414411



Luego, un sustituyente en posición  $2\alpha$  puede ser introducido por el método descrito en la memoria de patente belga 775.239 de la solicitante. Este método general puede ser utilizado para introducir todos los sustituyentes en posición  $2\beta$  que arriba se han descrito.

Métodos para introducir sustituyentes en las posiciones  $2\alpha$ ,  $3\beta$ , 11 y 16 están descritos en las memorias de patente belgas 776.786 (parte 13) y 774.988 (parte 6) de la solicitante. Este método u otros análogos pueden ser utilizados para introducir todos los sustituyentes arriba citados en estas posiciones. Por ejemplo, un grupo 11-alquenilo o un grupo 16-alcoholo puede ser introducido por métodos análogos a los descritos en la memoria de patente belga 776.786 para la introducción de un sustituyente 11-alilo o 16-metilo.

Los  $5\alpha$ -esteroides que poseen insaturación  $\Delta^1$  pueden ser preparados asimismo por métodos conocidos, pero se prefiere utilizar un método que comprende convertir un  $2\beta$ -bromo- $3\alpha$ -hidroxi-pregnano en su correspondiente compuesto sustituido por  $2\beta,21$ -dibromo, si se desea protegiendo el grupo  $3\alpha$ -hidroxi (por ejemplo, en forma de su éter tetrahidropiránílico), deshidrobromarlo para dar el compuesto  $\Delta^1$ , y luego desprotegiendo el producto cuando sea necesario para dar el deseado compuesto 1,2-deshidro- $3\alpha$ -hidroxi-20-oxo-21-bromo.

414411



La deshidrobromación puede efectuarse, por ejemplo, utilizando una base de Lewis que contiene nitrógeno tal como una di-alcohol inferior-acilamida inferior, por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida ventajosamente en la presencia de un carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de calcio.

En general, se ha encontrado que es conveniente efectuar la deshidrobromación a una temperatura elevada, por ejemplo de 80 a 170°C. Pueden emplearse temperaturas menores cuando está presente un halogenuro de litio o de calcio.

Los compuestos que poseen insaturación  $\Delta^4$  pueden ser preparados a partir de esteroides  $\Delta^3$  por métodos análogos a los descritos para obtener los compuestos  $\Delta^1$  a partir de esteroides  $\Delta^2$ . Alternativamente, los esteroides  $\Delta^4$  pueden obtenerse por los métodos descritos en la memoria de patente belga 774.988.

Los compuestos que tienen un doble enlace entre las posiciones 8 y 9 y un grupo 11-oxo pueden ser preparados, por ejemplo, por el método descrito en la memoria de patente belga 776.786 de la solicitante. Estos compuestos pueden ser preparados asimismo por deshidratación del correspondiente compuesto 9 $\alpha$ -hidroxílico, por ejemplo utilizando cloruro de tionilo en piridina.

Los 5 $\alpha$ -esteroides del invento pueden ser prepa



rados también a partir de los correspondientes compuestos 3-oxo mediante reducción estereoespecífica, por ejemplo por el método de Browne y Kirk (J. Chem. Soc. C, 1969, 1653) o por el método de la solicitud de patente británica también pendiente número 52.465/71 (A 14) de la solicitante. Este último método utiliza preferiblemente un sistema de reducción con catalizador de iridio previamente formado. Por ejemplo, un sistema de reducción puede ser preparado a partir de un ácido irídico o una sal del mismo (por ejemplo ácido cloroirídico), un compuesto de fósforo trivalente tal como un éster de ácido fosforoso (por ejemplo fosfito de trimetilo), agua y un medio de reacción orgánico (por ejemplo un alcohol tal como isopropanol). Luego el sistema de reducción es neutralizado (por ejemplo a un pH de 6 a 8,5) con una base orgánica tal como una amina secundaria o terciaria (por ejemplo trietilamina) y es hecho reaccionar con el esteroide. Cuando el sistema de catalizador es formado previamente calentando a reflujo durante 16 a 72 horas, la reducción puede efectuarse a reflujo en 2 a 3 horas; tiempos más largos pueden ser necesarios a la temperatura ambiente.

Los 5/ $\beta$ -esteroides pueden ser preparados similarmente por reducción con hidruro de 3-oxo-esteroides.

En los métodos de preparación arriba descritos puede ser deseable proteger un grupo 3 $\alpha$ -hidroxi o 20-oxo durante la reacción, siendo eliminada subsiguientemente la

414411



protección para volver a generar el grupo hidroxilo u oxo.  
Un grupo 3 $\alpha$ -hidroxilo puede ser protegido, por ejemplo, en  
la forma de un éster de nitrato de un éter tetrahidropira  
nílico. Un grupo 20-oxo puede ser protegido en forma de  
5 un cetal y regenerado por ejemplo por hidrólisis en pre-  
sencia de un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico o acé-  
tico) a una temperatura de 0-100°C.

Los siguientes Ejemplos se dan sólo a título  
ilustrativo.

10 Todas las temperaturas están en grados Celsius.  
Los espectros de ultravioleta fueron medidos en etanol. Las  
rotaciones ópticas fueron medidas en cloroformo en una con  
centración de aproximadamente 1% en peso/volumen, a menos  
que se indicase otra cosa. "Petróleo" se refiere a éter de  
15 petróleo (p. de eb. 60-80°C). La cromatografía en capa del  
gada preparativa (c.c.d. preparativa) se llevó a cabo en  
gel de sílice.

Tres métodos generales, los Métodos A, B y C,  
fueron utilizados de acuerdo con el invento para preparar  
20 respectivamente un cierto número de compuestos con susti-  
tuyente ciano, azido y amino. Estos métodos fueron los si-  
guientes:

METODO A.

25 Preparación de 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxipregnan-20-  
-onas.



414411

La 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxipregnan-20-ona apropiada en etanol fué tratada con cianuro de potasio y agua. La solución fué calentada a reflujo durante 30 minutos, en-  
friada, tratada con HCl 2 N y extraída con acetato de eti-  
5 lo. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo fué purificado por c.c.d. preparativa y/o por cristalización para proporcionar el producto requerido.

METODO B.

10 Preparación de 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxipregnan-20-onas.

Una solución de la 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxipregnan-20-ona apropiada en metanol fué añadida a una solución de azida de litio en metanol. La mezcla fué calentada a reflu-  
15 jo durante dos horas y luego fué repartida entre agua y éter. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo fué purificado por c.c.d. preparativa y/o por cristalización para dar el producto de seado.

20 METODO C.

Preparación de 21-amino-3 $\alpha$ -hidroxipregnan-20-onas.

Una solución de una mezcla de la 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxipregnan-20-ona apropiada y amina en tetrahidrofura  
25 no anhidro fué calentada a reflujo. La solución resultan-

414411



te fué repartida entre agua y éter. La capa orgánica fué lavada con agua, secada y evaporada. El residuo fué sometido a c.c.d. preparativa para dar el producto puro.

El Método A fué utilizado para preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo Nº	Compuesto
	1 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
10	2 21-ciano-2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
	3 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregnan-11,20-diona
	4 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona
	5 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metoxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
15	6 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ - <u>iso</u> -propoxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
	7 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ - <u>n</u> -propoxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
20	8 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
	9 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregn-1-en-11,20-diona
	10 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

25 Detalles de los métodos utilizados en estos ejem-

414411

25 JUN



plos y algunas propiedades de los compuestos se muestran en la Tabla I que se da a continuación.

5 La columna con encabezamiento "Conc" en la Tabla I (y en las Tablas II y III siguientes) muestra la concentración (en % en peso/volumen) a la que se midieron las rotaciones óptimas. Las siguientes abreviaturas se utilizan en las Tablas I-III.

EA = acetato de etilo                      CH = ciclohexano  
10 MA = acetato de metilo                  P = petróleo  
B = benceno                                THF = tetrahidrofurano  
A = acetona

TABLA I

Compuestos sustituidos por 2l-ciano preparados por el Método A

Ejemplo N°	Peso de compuesto 2l-bromado (mg)	Peso de KCN (mg)	Volumen de EtOH (ml)	Volumen de H <sub>2</sub> O (ml)	Disolvente de elución	Disolvente de cristalización	Rendimiento (mg)	P. de f., °C	$\alpha$ D	Conc.
1	1,0 g	325	60	5	EA/CHCl <sub>3</sub> 1:1	B/CH	158	158	+ 96	1,0
2	2,0 g	650	120	10	EA/P 1:1 & 2:1	A/P	600	184	+103	0,9
3	1,0 g	325	60	5	---	A	300	218	+101	1,1
4	1,0 g	325	60	5	---	A	600	209-211	+116	0,5
5	436	130	22	2	EA/P 1:1	A/P	250	210	+109	1,2
6	430	130	22	2	EA/P 1:1	A/P	100	174	+ 94	1,0
7	1,15 g	325	60	5	EA/P 2:1	A/P	300	219	+ 74	1,0
8(1)	1,0 g	330	60	5	EA/CHCl <sub>3</sub> 1:1	---	480	---	+ 96	1,0
9	300	97,5	20	1,5	EA/CHCl <sub>3</sub> 1:1	---	100	---	+ 58	0,6
10(2)	240	100	40	2	EA/P 1:1	---	150	---	+110	1,0

Notas:

- 1.- La solución resultante después de calentamiento a reflujo no fué tratada con HCl 2 N
- 2.- La solución fué calentada a reflujo durante una hora.





El método B fué utilizado para preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo Nº	Compuesto
5	11 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-3 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
	12 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
	13 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregn-1-en-11,20-diona
10	14 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
	15 21-azido-2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
	16 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregnan-11,20-diona
	17 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona
15	18 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metoxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona
	19 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona
20	20 21-azido-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona.

Detalles acerca de los métodos utilizado en estos ejemplos y algunas propiedades de los compuestos se muestran en la Tabla II que se da a continuación:

25

TABLA II

Compuestos sustituidos por 21-azido preparados por el Método B

Ejemplo No	Peso de compuesto bromado (mg)	Volumen de MeOH (ml)	Peso de $I_{13}$ ( $mg$ ) <sup>3</sup>	Volumen de MeOH (ml)	Disolvente de elución	Disolvente de cristalización	Rendimiento (mg)	Punto de fusión °C	$[\alpha]_D$	Conc.
11(2)	700	20	250	100	$CHCl_3$	MA/P	400	176	+141	0,8
12(2)	750	20	250	100	B/EA 2,5:1	--	200	--	+ 98	0,9
13	300	8	125	40	B/EA 2,5:1	--	100	--	+ 81	0,4
14	750	20 <sup>1.</sup>	250	100	EA/P 1:2	--	550	--	+106	1,0
15	1,0 g	30 <sup>1.</sup>	325	150	EA/P 1:1	--	330	--	+94,8	1,0
16(3)	1,0 g	30 <sup>1.</sup>	325	150	EA/P 1:1	--	575	--	+120,8	1,0
17(3)	1,0 g	30 <sup>1.</sup>	325	150	--	A/P	400	150	+126	1,0
18(2)	1,0 g	--	130	150	EA/ $CHCl_3$ 1:1	MA/P	--	162-64	--	--
19(4)	794	30 <sup>1.</sup>	260	100	$CHCl_3$	A/P (dos veces)	195	142-144	+219	1,2
20(2,3,5)	200	--	75	100	EA/P 1:1	--	52	--	+110	0,4

Nota:

- 1.- El metanol fué reemplazado por cloroformo.
- 2.- Después de reflujo, la solución fué evaporada hasta pequeño volumen antes de efectuarse un reparto entre agua y éter.
- 3.- La mezcla fué calentada a reflujo durante 1½ horas.
- 4.- El disolvente de extracción era acetato de étilo.
- 5.- La mezcla fué calentada a reflujo durante 3 horas.



414411



El Método C fué utilizado para preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo Nº	Compuesto
5	21 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\beta$ -pregnan-11,20-diona
	22 3 $\alpha$ -hidroxi-3 $\beta$ -metil-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan- -11,20-diona
	23 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan-11,20- -diona
10	24 3 $\alpha$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan- -11,20-diona
	25 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregn-1-en-11,20-dio na
15	26 3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiamorfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-dio na
	27 3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiamorfolino-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan- -11,20-diona
	28 3 $\alpha$ -hidroxi-21-(2'-metilmorfolino)-5 $\alpha$ -pregnan- -11,20-diona
20	29 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metoxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan- -20-ona
	30 3 $\alpha$ -hidroxi-21-(3'-pirrolin-1'-il)-5 $\alpha$ -pregnan- -11,20-diona
25	31 3 $\alpha$ -hidroxi-21-pirrolidino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

414411

25 JUN 73



- 32 3 $\alpha$ -hidroxi-21--piperidino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-  
-diona
- 33 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-  
11,20-diona
- 5 34 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metil-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-  
11,20-diona
- 35 3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiazolidino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-dio  
na.

10 Detalles de los métodos utilizados en estos ejem  
plos y algunas propiedades de los compuestos se muestran  
en la Tabla III que se da a continuación.

TABLA III

Compuestos sustituidos por 21-amino preparados por el Método C.

Ejemplo Nº	Peso de com- puesto 21-bromado (mg)	Volumen de amina (ml)	Volumen de THF (ml)	Disolvente de elución	Rendimien- to (mg)	$\alpha$ <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Conc.	Tiempo de reacción (horas)
21(1)	1,0 g	4,5	25	EA/A 1:1	355	+76,7	1,0	2
22	700	4	40	EA	400	+71	1,1	4
23(1,2)	794	870 mg	20	EA	310	+137	1,1	1,25
24	1,0 g	4,5	42	EA	600	+65	1,1	4
25	800	4	40	EA	400	+43	1,3	4
26(2,3)	1,0 g	720 mg	40	EA/P 1:1	560	+74	1,3	2/3
27(4)	800	400 mg	40	EA/P 1:1	391	+120	1,75	2
28(5)	1,6 g	0,7	40	CHCl <sub>3</sub> /EA 1:2	900	+75	1,4	2
29	1,0 g	4	25	EA	800	+74	1,0	4
30	1,0 g	0,5	30 <sup>6</sup>	EA/CHCl <sub>3</sub> 1:1	500	+82	1,4	2
31(8)	750	1,5	30	--	500	+77	1,3	3
32	750	1,5	30	--	500	+82	1,0	3
33	2,0 g	4	60 <sup>6</sup> ,7	EA/CHCl <sub>3</sub> /A	500	+71	0,7	16
34(1,2)	240	0,2	40	EA	169	+99	0,9	1
35(2)	1,0 g	0,5	40 <sup>6</sup>	EA/P 1:1	170	+67	0,42	1,5

414411



414411



NOTAS ACERCA DE LA TABLA III

1.- La mezcla de reacción fué tratada con 5% de  $\text{NaHCO}_3$  antes de extracción.

5                    2.- El acetato de etilo reemplazó al éter en cantidad del disolvente de extracción.

3.- El extracto en acetato de etilo fué lavado con 5% de  $\text{NaHCO}_3$ .

10                   4.- Después de calentar a reflujo durante 2 horas se añadió una porción adicional de 0,1 ml de tiamorfolina y se continuó la reacción durante una hora más.

5.- Después de calentar a reflujo, la solución de reacción fué dejada reposar durante la noche a la temperatura ambiente.

15                   6.- El THF fué reemplazado por acetona.

7.- La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente.

8.- El producto fué purificado por recristalización a partir de acetona/petróleo.

20

Ejemplo 36.

Sal sódica de 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

25

Una solución de 21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-



-11,20-diona (80 mg, 0,222 milimoles) en etanol (4,4 ml) fué tratada con solución 0,1 N de hidróxido de sodio (2,22 ml, 0,222 milimoles). Luego los disolventes fueron eliminados lentamente bajo presión reducida a la temperatura ambiente y se añadió agua (8 ml) para proporcionar una solución acuosa del compuesto del título con una concentración de 10 mg.ml<sup>-1</sup> con respecto al esteroide (pH 11,7).

Ejemplo 37.

10

Sal sódica de 21-ciano-2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

Una solución de 21-ciano-2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (80 mg, 0,2 milimoles) en etanol (4,4 ml) fué tratada con solución 0,1 N de hidróxido de sodio (2,0 ml, 0,2 milimoles). La solución fué evaporada lentamente bajo presión reducida a la temperatura ambiente hasta peso constante. El residuo fué disuelto en agua suficiente (8 ml) para hacer que la concentración de la solución acuosa fuese de 10 mg.ml<sup>-1</sup> con respecto al esteroide (pH 11,3).

20

Ejemplo 38.

25

3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

414411



Una solución de 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-  
-11,20-diona (1,6 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a reflujo  
fué tratada con morfolina (0,7 ml) bajo nitrógeno durante  
3 horas y luego fué vertida en éter. La solución en éter  
5 fué lavada sucesivamente con solución acuosa al 5% de bi-  
carbonato de sodio y con agua, fué secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)  
y evaporada. El residuo fué repartido entre una mezcla de  
ácido clorhídrico 2 N (6 ml), agua (200 ml), acetona (20  
ml) y cloruro de metileno (120 ml). La fase acuosa fué  
10 tratada con hidróxido de sodio 2 N (6 ml) y cloruro de  
sodio (20 g) y la mezcla resultante fué extraída con clo-  
ruro de metileno. Los extractos fueron lavados con agua,  
secados (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporados para dar el compues-  
to del título (1,5 g) en forma de una espuma de color blan-  
co  $[\alpha]_D + 81^{\circ}$  (c 1,1).

#### Ejemplo 39.

#### Citrato de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino- -5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

Una solución de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfo-  
lino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (0,093 g, 0,2 milimoles) en  
etanol (1 ml) fué tratada con una solución 0,1 molar de  
ácido cítrico (2 ml, 0,2 milimoles) a la temperatura ambien-  
25 te. La solución transparente fué evaporada inmediatamente

414411

5 JUN



5 hasta sequedad a la temperatura ambiente y fué disuelta de nuevo en agua destilada (alrededor de 5 ml). La solución acuosa fué almacenada a 0°C durante la noche y luego fué filtrada. El sólido recogido fué lavado con agua destilada (alrededor de 1 ml) y los líquidos de lavado y el producto filtrado fueron combinados. El residuo fué disuelto en cloroformo y evaporado en vacío hasta peso constante (0,0016 g). El producto filtrado y los líquidos de lavado fueron completados hasta 9,14 ml con agua destilada dando de este modo una solución del compuesto del título (pH 3,59) en una concentración de 10 mg/ml con respecto al esteroide.

15 Ejemplo 40.

21-ciano-3 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-  
-diona

20 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-  
-diona (794 mg) fué añadida a una solución de cianuro de potasio (300 mg) en etanol (60 ml) y agua (5 ml), y la mezcla fué calentada a reflujo durante 1,5 horas. Se añadió ácido sulfúrico 2 N (5 ml), y la suspensión fué vertida en agua. El producto fué extraído con acetato de etilo y el extracto combinado fué lavado con agua, secado (so  
25 bre MgSO<sub>4</sub>), y evaporado para dar una espuma de color amaril

474411

FBI JUN



llo. La purificación por c.c.d. preparativa (en  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  3:1) dió como el constituyente más polar una espuma de color amarillo (400 mg).

5 Una purificación ulterior mediante c.c.d. preparativa ( $\text{CHCl}_3$ ) proporcionó como el componente más polar el compuesto del título (310 mg) en forma de una espuma de color blanco,  $[\alpha]_D + 178^\circ$  (c, 0,9).

Ejemplo 41.

10

3 $\alpha$ -hidroxi-21-(cis y trans-2',6'-dimetilmorfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

15

21-bromo-3 $\alpha$ '-hidroxi-5 $\alpha$ '-pregnan-11,20-diona (1 g) fué disuelta en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) y se añadió a la solución cis/trans-2,6-dimetilmorfolina (1 ml). La mezcla fué calentada a reflujo durante 4 horas. La mezcla fué vertida en agua, la emulsión fué extraída en éter, y los extractos combinados fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio anhidro y evaporados para dar una espuma de color amarillo pálido (1,07 g) que fué purificada por c.c.d. preparativa en acetato de etilo. La banda que aparecía con mayor rapidez ( $R_f \simeq 0,6$ ) dió 3 $\alpha$ -hidroxi-21-(trans-2',6'-dimetilmorfolino)-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (150 mg, 14%) en forma de una espuma de color blanco.  $[\alpha]_D + 70,5^\circ$  (c, 0,42).

25

414411



Una banda que aparecía de modo más retardado  
( $R_f$  0,2 - 0,4) fué retirada en dos secciones dando pro-  
ductos que eran idénticos según espectroscopia. Las es-  
pumadas iniciales fueron recristalizadas en acetato de eti-  
lo/petróleo para dar 3 $\alpha$ -hidroxi-21-(cis-2', 6'-dimetil-  
5 morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (500 mg) en forma de  
agujas de color blancuzco, p. de f. 134 $^{\circ}$ C (con descompo-  
sición).  $[\alpha]_D^{25} + 73,5^{\circ}$  (c, 1,06).

10 Ejemplo 42.

Clorhidrato de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -  
-pregnan-11,20-diona

Una solución de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -  
15 pregnan-11,20-diona (104,14 mg, 0,25 milimoles) en etanol  
(4 ml) fué tratada con ácido clorhídrico 0,1 N (2,5 ml,  
0,25 milimoles). La solución fué evaporada en vacío y lue-  
go tratada con agua (5 ml). El sólido no disuelto (8,4 mg)  
fué eliminado por filtración y el producto filtrado fué  
20 completado hasta 9,6 ml con agua destilada para dar una  
solución acuosa al 1% del compuesto del título.

Ejemplo 43.

25 Mesilato de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-

414411

75



11,20-diona

Una solución de  $3\alpha$ -hidroxi-21-morfolino- $5\alpha$ -  
-pregnan-11,20-diona (167 mg, 0,4 milimoles) en etanol  
(2 ml) fué tratada con solución acuosa 0,204 N de ácido  
5 metan-sulfónico (3,92 ml, 0,8 milimoles). La solución re-  
sultante fué evaporada en vacío y luego tratada con agua  
(5 ml). El sólido no disuelto (14,7 mg) fué eliminado por  
filtración y el producto filtrado fué completado hasta  
15,23 ml con agua destilada para obtener de este modo una  
10 solución acuosa al 1% del compuesto del título.

Ejemplo 44.

Dihidrógeno-fosfato de  $2\beta$ -etoxi- $3\alpha$ -hidroxi-21-  
15 morfolino- $5\alpha$ -pregnan-11,20-diona

$2\beta$ -etoxi- $3\alpha$ -hidroxi-21-morfolino- $5\alpha$ -pregnan-  
-11,20-diona (231,2 mg, 0,5 milimoles) en etanol (3 ml)  
fué tratada con ácido ortofosfórico acuoso 0,095 molar  
(5,3 ml, 1 equivalente) y la solución resultante fué eva-  
20 porada en vacío. El residuo fué disuelto en agua (5 ml) y  
completado hasta un peso total de la solución de 23,12 g  
para dar una solución acuosa al 1% del compuesto del tí-  
tulo.

25

414411

5



Ejemplo 45.

Citrato de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiamorfolino-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

5                    3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiamorfolino-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan-  
-11,20-diona (83,922 mg, 0,2 milimoles) fué disuelta en  
etanol (2 ml) y se añadió una solución de ácido cítrico  
(2 ml; 0,1 M 10,507 g/500 ml; 0,2 milimoles). La solución  
10 fué evaporada hasta sequedad, disuelta en agua (5 ml) y fil-  
trada. El material insoluble pesaba 7 mg. El filtrado, trans-  
parente, se suponía que contenía la base de esteroide (76,9  
mg); el volumen fué ajustado a 7,69 ml para dar una solu-  
ción del compuesto del título (10 mg/ml con respecto a la  
base esteroide). El pH de la solución era de 3,2.

15

Ejemplo 46.

Acetato de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnano-11,20-diona

20                    Una solución de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfoli-  
no-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (116 mg, 0,25 milimoles) en eta-  
nol (2 ml) fué tratada con ácido acético acuoso 0,1 N (2,5  
ml, 0,25 milimoles) y la solución resultante fué evaporada  
en vacío. El residuo fué tratado con agua (alrededor de 1  
25 ml) y el sólido no disuelto (66 mg) fué eliminado por fil-

414411



tración. El producto filtrado fué diluido hasta 5 ml con agua destilada, dando de este modo una solución acuosa al 1% del compuesto del título.

5

Ejemplo 47.

3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-pregn-4-en-11,20-diona  
21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-pregn-4-en-11,20-diona

(150 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) fué tratada con morfina (0,1 ml) y la mezcla agitada fué calentada a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. La mezcla fué repartida entre cloruro de metileno y agua. La capa acuosa fué extraída con más cloruro de metileno y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio y evaporados para formar una espuma (152 mg) que fué purificada por c.c.d. preparativa en acetona/petróleo 1/1 siendo separada la banda principal de  $R_f$  0,3 - 0,45 para dar el compuesto del título (99 mg) en forma de una espuma de color blanco  $[\alpha]_D^{25} + 174^\circ$  ( $c$ , 0,12).

15

20

Ejemplo 48.-

Citrato de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-  
-11,20-diona

25

414411



Una solución de  $3\alpha$ -hidroxi-21-morfolino- $5\alpha$ -  
-pregnan-11,20-diona (83,52 mg, 0,2 milimoles) en etanol  
absoluto (1 ml) fué tratada con ácido cítrico acuoso 0,1  
molar (2 ml, 0,2 milimoles). El etanol fué eliminado por  
5 evaporación y la solución resultante fué secada por con-  
gelación. Se añadió agua (5 ml) y la solución turbia ob-  
tenida se dejó reposar a la temperatura ambiente durante  
dos horas. La solución fué filtrada a través de un sín-  
ter nº 3. El matraz fué enjuagado con agua (0,5 ml) y  
10 este líquido de lavado fué también filtrado. El sínter  
y el matraz fueron lavados con cloroformo (10 ml). El  
cloroformo fué lavado con solución saturada de bicarbona  
to de sodio (2 x 5 ml) y con agua (3 x 5 ml), y fué eva-  
porado para formar un residuo que fué secado mediante des-  
15 tilación azeotrópica con benceno (6 x 10 ml) y en vacío  
(20,6 mg). El producto filtrado fué diluido con agua (1 ml)  
para dar el compuesto del título en forma de una solución  
acuosa de 10 mg/ml con respecto al esteroide. El pH de la  
solución era de 3,45.

20

Ejemplo 49.

Ascorbato de  $2\beta$ -etoxi- $3\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-  
 $5\alpha$ -pregnan-11,20-diona

25

Una solución de  $2\beta$ -etoxi- $3\alpha$ -hidroxi-21-morfoli

414411



no-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (116 mg; 0,25 milimoles) en etanol (2 ml) fué tratada con una solución acuosa 0,1 N de ácido ascórbico (2,5 ml; 0,25 milimoles) y la solución resultante fué evaporada en vacío. El residuo fué disuelto en agua (aproximadamente 5 ml) y clarificado por filtración. El producto filtrado fué diluido hasta 11,6 ml con agua destilada, dando de este modo una solución acuosa al 1% del compuesto del título.

10 Ejemplo 51.

3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona  
21-cloro-5 $\alpha$ -pregnan-3,11,20-triona (200 mg) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) fué tratada con morfolina (0,20 ml) y la solución fué calentada a reflujo durante 2  $\frac{1}{2}$  horas, y luego dejada a la temperatura ambiente durante 3 días. La solución fué diluida con agua y extraída con cloroformo. La solución orgánica fué lavada con agua, seca sobre sulfato de sodio y evaporada para dar una espuma de color blanco (210 mg), que fué purificada por c.c.d. preparativa en acetato de etilo para dar 21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-3,11,20-triona (88 mg) en forma de una espuma de color blanco,  $[\alpha]_D^{25} + 99^\circ$ , ( $c$ , 0,59). El tratamiento de este producto de manera similar a la descrita en el Ejemplo 50 dió el compuesto del título.

414411



-5 JUN 1973

Ejemplo 52.

Citrato de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (solución de sal parcial)

5 Una solución de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (0,93 g) en etanol (1 ml) fué tratada con una solución 0,1 molar de ácido cítrico (20 ml) a la temperatura ambiente. La solución fué evaporada hasta sequedad y disuelta de nuevo en agua destilada (5 ml). La solución resultante fué filtrada y el residuo recogido fué lavado con agua (1 ml). El producto filtrado y los líquidos de lavado fueron completados hasta 10 9,2 ml con agua destilada para dar de este modo una solución de citrato de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona en una concentración de 100 mg/ml con respecto al esteroide (pH 3,5). 15

A esta solución se añadió una cantidad adicional de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona (0,93 g) y la solución fué clarificada por filtración para dar la solución del título (pH 3,9).

20

Ejemplo 53.

Citrato de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

25

3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-diona

414411

25 JUN.



(500 mg) en etanol (60 ml) fué tratada con ácido cítrico acuoso N/10 (12 ml) y la mezcla fué evaporada hasta sequedad. El residuo fué secado en vacío hasta peso constante y el sólido resultante fué disuelto en agua (30 ml).  
5 La solución fué filtrada y el sólido fué recogido (1 mg) y desechado. Se añadió agua al producto filtrado hasta obtenerse una concentración de 10 mg/ml con respecto al esteroide. El pH de esta solución era de 3,4. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso 2 N hasta lograrse  
10 un pH de 4,7.

#### FORMULACIONES.

##### Ejemplo A.

15 0,139 g de  $3\alpha$ -hidroxi-21-azido- $5\alpha$ -pregnan-  
-11,20-diona fueron disueltos en 2ml de acetona a 20°C.  
La solución resultante fué añadida a 1 g de Cremophor EL a 20°C y agitada hasta quedar homogénea. La acetona fué eliminada mediante una vigorosa corriente de nitrógeno.  
20 la solución fué diluida con agua destilada estéril que contenía 0,025 g de cloruro de sodio para dar un volumen final de 5 ml.

##### Ejemplo B.

25 0,025 g de  $2\beta$ -etoxi- $3\alpha$ -hidroxi-21-azido- $5\alpha$ -



5 -pregnan-11,20-diona fueron disueltos en 2 ml de acetona a 20°C. La solución resultante fué añadida a 1 g de Cremophor EL a 20°C y agitada hasta quedar homogénea. La acetona fué eliminada por una vigorosa corriente de nitrógeno. La solución fué diluida con agua destilada estéril que contenía 0,025 g de cloruro de sodio para dar un volumen final de 5 ml.

Ejemplo C.

10 0,009 g de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-azido-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona fueron disueltos en 2 ml de acetona a 20°C. La solución resultante fué añadida a 2 g de Cremophor EL a 20°C y agitada hasta quedar homogénea. La acetona fué eliminada por una vigorosa corriente de nitrógeno. La solución  
15 fué diluida con agua destilada estéril que contenía 0,05 g de cloruro de sodio para dar un volumen final de 10 ml.

Preparación 1.

20 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregnan-11,20-diona  
Una solución agitada de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregnan-11,20-diona (10 g) en metanol anhidro (700 ml) fué tratada a 0°C con una solución de bromo (1,9 ml) en metanol (45 ml) a una velocidad tal que desapareció el color amarillo  
25 antes de efectuarse la adición de una cantidad adicional.

414411



La solución fué luego repartida entre agua y cloroformo.  
La capa orgánica fué lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )  
y evaporada. La cromatografía del residuo (con benceno/ace-  
tato de etilo, 2,5:1) dió el compuesto del título (7,2 g)  
5 en forma de una espuma blanca;  $[\alpha]_D^{+100} (\underline{c}, 1,1)$ .

Preparación 2.

10 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-  
-diona

Una solución de 3 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregnan-  
-11,20-diona (5,0 g) en metanol anhidro (300 ml) fué agi-  
tada a 0-5°C durante la adición gota a gota de bromo (0,82  
ml) en metanol (20 ml). Después de 1 hora la reacción era  
15 extremadamente lenta (según se indica por la eliminación  
de la coloración de bromo antes de efectuarse la adición  
de una cantidad adicional). Se retiró el enfriamiento ex-  
terno y se añadió ácido bromhídrico (1 gota). Una adición  
de más cantidad de bromo dió como resultado una rápida des-  
20 coloración y la reacción estaba completa en 1,5 horas adi-  
cionales. La mezcla de reacción fué repartida entre aceta-  
to de etilo y agua, lavada con agua, secada (sobre  $\text{MgSO}_4$ )  
y evaporada para dar una espuma de color blanco (6,2 g).  
El aislamiento de la banda principal después de c.c.d. pre-  
25 parativa (en EtOAc) dió compuesto del título con 90% de



414411

pureza (5,2 g).

Preparación 3.

5

11 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregna-4,16-dien-3,20-diona

Una solución de una mezcla de 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona (4 g) y clorhidrato de semicarbazida (4 g) en metanol (200 ml) fué calentada a reflujo durante 2 horas. Luego el metanol se eliminó por destilación bajo presión reducida y se añadió agua al residuo. El sólido precipitado fué recogido por filtración, lavado con agua y secado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en vacío. Una solución de este sólido en una mezcla de ácido acético glacial (80 ml), agua (28 ml) y ácido pirúvico (4 ml) fué calentada sobre un baño de vapor de agua durante una hora. La solución resultante fué concentrada bajo presión reducida y repartida entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada hasta sequedad. El residuo fué sometido a c.c.d. preparativa (CHCl<sub>3</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO; 15 : 1) y cristalizado a partir de acetona/petróleo para proporcionar el compuesto del título (1,6 g) en forma de agujas de color blanco; p. de f. 149°C.

15

20

25

Preparación 4.

414411



19-nor-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona pasando por  
3 $\xi$ ,11 $\alpha$ ,20 $\xi$ -tri-hidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregnano.

5 Una solución de 11 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregna-4,16-  
-dien-3,20-diona (2,5 g) en tetrahidrofurano anhidro (200  
ml) fué añadida durante 5 minutos a una solución de litio  
(5 g) en amoniaco líquido (2,5 litros). Luego la solución  
fué dejada en reposo durante 30 minutos. A continuación se  
añadió etanol (alrededor de 100 ml) hasta que se hubo su-  
primido el color azul y después se dejó evaporar el amoníaco.  
10 El residuo fué repartido entre agua y éter. La capa or-  
gánica fué lavada, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada para dar el  
compuesto del título bruto (1,5 g).

Preparación 5.

15

19-nor-5 $\alpha$ -pregnano-3,11,20-triona

Una solución de 3 $\xi$ ,11 $\alpha$ ,20 $\xi$ -trihidroxi-19-nor-  
5 $\alpha$ -pregnano bruto (4 g) en acetona (280 ml) fué tratada  
con una solución de dicromato de potasio (8,0 g) en ácido  
20 sulfúrico 2 N (38 ml) a la temperatura ambiente durante  
una hora. Luego se añadió una cantidad adicional de dicro-  
mato de potasio (8 g) en ácido sulfúrico 2 N (38 ml) y se  
dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 15 minu-  
tos. Luego la solución fué repartida entre agua y éter y  
25 la capa orgánica fué lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

414411



y evaporada. El aceite residual fué sometido a c.c.d. preparativa (en  $\text{CHCl}_3$ ) y recristalizado en acetona/petróleo para proporcionar compuesto del título (1,04 g) en forma de prismas de color blanco, p. de f.  $151^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +$

5

240°.

Preparación 6.

3 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona

10

Una solución de 19-nor-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona (0,9 g) en solución cloroirídica de "carga" [preparada calentando a reflujo una mezcla de ácido cloroirídico (0,09 g), alcohol isopropílico al 90% (200 ml) y fosfito de trimetilo (16 ml) durante 16 horas. La solución fué neutralizada con trietilamina inmediatamente antes del uso], (75 ml) fué calentada a reflujo durante 24 horas. Después, la solución fué enfriada, repartida entre agua y éter y la capa orgánica fué lavada bien con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fué sometido a c.c.d. preparativa (en EtOH) y recristalizado en acetona para proporcionar el compuesto del título (0,6 g) en forma de agujas de color blanco, p. de f.  $154^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +$  200°.

15

20

Preparación 7.

25

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-3 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -pregna-11,20-

414411



diona.

Una solución agitada de  $3\alpha$ -hidroxi- $3\beta$ -metil-  
- $5\alpha$ -pregnan-11,20-diona (17) (5,0 g, 15,0 milimoles) en  
metanol (300 ml) fué tratada con una solución de bromo  
5 (1,0 ml) en metanol (30 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$  y a una velocidad tal  
que desapareció el color amarillo de la solución antes  
de que se efectuase una adición de más cantidad de la so-  
lución de bromo. La mezcla fué vertida en agua; el compues-  
to del título precipitado (2,8 g) fué recogido por filtra-  
10 ción y secado sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  en vacío.

Preparación 8.

21-bromo- $3\alpha$ -hidroxi- $2\beta$ -metoxi- $5\alpha$ -pregnan-20-  
15 -ona.

Una solución agitada de  $3\alpha$ -hidroxi- $2\beta$ -metoxi-  
- $5\alpha$ -pregnan-20-ona (4,0 g) en metanol anhidro (300 ml)  
fué tratada a  $0^{\circ}\text{C}$  con una solución de bromo (0,65 ml) en  
metanol (15 ml) a una velocidad tal que desapareció el  
20 color amarillo antes de que efectuase la adición de una  
cantidad adicional. Después, la mezcla fué vertida en agua  
y el sólido precipitado fué recogido por filtración, lava-  
do con agua y secado en vacío para dar compuesto del títu-  
lo (4,0 g) en forma de cristales blancos.

25



Preparación 9.

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -pregna-11,20-  
-diona.

5 Una solución de 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -pregna-  
-11,20-diona (1,04 g) en metanol anhidro (150 ml) fué agi-  
tada a 0-5°C durante la adición gota a gota de una solu-  
ción de bromo (0,16 ml) en metanol anhidro (20 ml) durante  
un período de 2,5 horas. La mezcla de reacción fué repar-  
10 tida entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica fué  
separada, lavada con agua, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>) y evapora-  
da para dar una espuma de color blanco, la purificación  
por c.c.d. preparativa (en acetato de etilo : benceno  
1:2,5) dió el compuesto del título (510 mg), p. de f. 140°C,  
15 con descomposición;  $[\alpha]_D^{25} + 133^{\circ}$  (c, 0,95).

Preparación 10.

21-bromo-2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-  
-diona

20 Bromo (0,53 g) en metanol (1,45 ml) fué añadido  
gota a gota a una solución agitada de 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -eto-  
xi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (2,0 g) en metanol (15 ml) que  
contenía una pequeña cantidad de cloruro de acetilo a 0°C.  
25 La adición necesitó 2 horas y la solución transparente fué

414411

25 JUN



luego vertida en agua y recogida por filtración, lavada con agua y secada en vacío para dar el compuesto del título.

5

Preparación 11.

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -n-propoxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona

Una solución de 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -n-propoxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (2,0 g) en metanol (15 ml) fué tratada gota a gota durante 2 horas con una solución de bromo en metanol (2,5 ml de una solución que contenía 0,314 g/ml de bromo). La solución resultante fué vertida luego en agua y el sólido precipitado fué recogido por filtración, lavado con agua y secado en vacío para dar el compuesto del título.

15

Preparación 12.

20

21-bromo-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona.

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (412 mg) en acetona (20 ml) fué agitada durante la adición gota a gota de reactivo de Jones (0,4 ml) a la temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción fué vertida sobre agua, fué extraída con cloroformo y el extra

25

414411



to en cloroformo combinado fué lavado con agua, secado (so  
bre  $MgSO_4$ ) y evaporado. El residuo fué cristalizado en éter/  
petróleo para dar compuesto del título (350 mg) en forma de  
microcristales de color blanco, de p. de f.  $170^{\circ}C$ ,  $[\alpha]_D$   
5 +  $132^{\circ}$  (E, 1,1).

El reactivo de Jones se refiere a una solución  
de trióxido de cromo (267 g) en una mezcla de ácido sul-  
fúrico concentrado (230 ml) y agua (400 ml) completada con  
agua hasta 1 litro (8 N con respecto al oxígeno). La solu-  
10 ción cloroirídica de "carga" fué preparada calentando a  
reflujo una mezcla de ácido cloroirídico (0,09 g), isopro-  
panol al 90% (200 ml) y fosfito de trimetilo (16 ml) duran-  
te 16 horas. La solución fué neutralizada con trietilamina  
inmediatamente antes del uso.

15

### Preparación 13.

#### 21-morfolino-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona

Una solución de 21-bromo-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-trio-  
20 na (500 mg) en tetrahidrofurano anhidro fué tratada a re-  
flujo con morfolina (0,5 ml) durante media hora, y fué ver-  
tida en agua. El precipitado oleoso fué extraído en éter  
y los extractos fueron lavados con agua, secados (sobre  
 $Na_2SO_4$ ) y evaporados para dar el producto bruto que fué pu-  
25 rificado por c.c.d. preparativa en acetato de etilo y cris



talización en éter para dar el compuesto del título (220 mg). P. de f. 159-164°C,  $[\alpha]_D^{25} + 98^\circ$  (c = 1,1%).


Preparación 14.

5

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregn-1-en-11,20-diona

Una solución agitada de 2 $\beta$ -bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-  
-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (5,0 g) en metanol (100 ml) fué  
10 tratada a 0°C con una solución de bromo (1 ml) en metanol  
(30 ml) a una velocidad tal que el color amarillo desapa-  
reció antes de añadirse más cantidad de la solución de  
bromo. Luego la mezcla fué vertida en agua y el sólido pre-  
cipitado fué recogido por filtración, lavado con agua y se-  
15 cado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en vacío. El sólido resultante (5,0 g) fué  
purificado por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/  
C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 1:2,5) para dar 2 $\beta$ ,21-dibromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-  
-11,20-diona bruta (3,4 g).

Una solución de 2 $\beta$ ,21-dibromo-esteroide bruto  
20 (2,0 g) en benceno (100 ml) fué tratada con dihidropirano  
(2 ml) y ácido para-toluensulfónico (40 mg) durante 20 mi-  
nutos. Después la mezcla de reacción fué lavada sucesiva-  
mente con solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio  
y agua, fué secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo  
25 fué sometido a c.c.d. preparativa (en CHCl<sub>3</sub>) para dar

41441 

2 $\beta$ ,21-dibromo-3 $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona ligeramente bruta en forma de una espuma de color blanco.

5 Una mezcla de este producto (0,7 g), dimetilacetamida (20 ml), bromuro de litio (2,6 g) y carbonato de calcio (4,0 g) fué agitada a 100°C durante 2 horas. Luego el carbonato de calcio fué eliminado por filtración y el producto filtrado fué repartido entre éter y agua. La capa orgánica fué lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada.

10 Una solución del residuo (0,5 g) en etanol (5 ml) fué agitada a la temperatura ambiente con ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml) durante 2 horas. La mezcla fué repartida luego entre solución acuosa de bicarbonato de sodio y éter.

15 La capa orgánica fué lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo fué sometido a c.c.d. preparativa (en EtOAc/CHCl<sub>3</sub>, 1:2) para dar el compuesto del título (0,15 g) en forma de una espuma de color blanco,  $[\alpha]_D^{25} + 85^{\circ}$  (c 0,8).

20

Preparación 15.

N-(2'-hidroxi-2'-fenilet-il)-etanolamina

25 Oxido de estireno (1,2 g), etanolamina (0,6 g) y agua (0,05 g) fueron calentados a 70°C con agitación du-

414411



rante 24 horas. La mezcla fué enfriada, puesta en vacío y el aceite formado fué triturado con éter para dar compuesto del título (550 mg) p. de f. 93,5-95°C.

5                    Preparación 16.

2-fenilmorfolina.

N-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-etanolamina (5,3 g) fué disuelta en ácido clorhídrico 6 N (100 ml) y la solución fué calentada a 110°C durante 4 horas. La mezcla fué alcalinizada con solución de hidróxido de sodio y extraída con éter. El extracto fué lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio anhidro y evaporado para dar una muestra bruta de compuesto del título (1 g) en forma de un aceite de color naranja.

10

15

Preparación 17.

4 $\beta$ ,21-dibromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona

4 $\beta$ -bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (945 mg) en metanol anhidro (70 ml) a 10°C fué tratada con una solución de bromo (0,125 ml) en metanol (5 ml) gota a gota durante 7 horas, a una velocidad tal que el color del bromo fué absorbido durante la adición. La solución de reacción fué agitada luego a la temperatura ambiente durante

20

25

414411



30 minutos hasta que quedó incolora, y luego fué diluida con agua (300 ml), y el precipitado de color blanco fué extraído con cloruro de metileno. La solución orgánica fué lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y evaporada para dar una espuma de color blanco (1,2 g), que fué purificada por c.c.d. preparativa en acetato de etilo/benceno 1/3, dando la banda superior (la principal) 660 mg de un sólido de color blanco que fué triturado con éter para dar el compuesto del título (580 mg) en forma de cristales de color blanco, p. de f. 164-166°C,  $[\alpha]_D^{25} + 76^\circ$  (c 1,35):

Preparación 18.

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxipregn-4-en-11,20-diona

15 4 $\beta$ ,21-dibromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (200 mg) en dimetilacetamida anhidra (10 ml) fué tratada con Calofort U (1,5 g) y bromuro de litio (0,9 g). La mezcla fué agitada a 85°C durante 3½ horas. La mezcla de reacción fué filtrada y el residuo sólido fué lavado con éter y acetato de etilo. El producto filtrado y los líquidos de lavado combinados fueron bien lavados (5 veces) con agua, secados sobre sulfato de sodio y evaporados para dar un aceite de color pardo que fué purificado por c.c.d. preparativa en acetato de etilo/petróleo 1/1, dando la banda principal el compuesto del título (70 mg) en forma

20

25



de una espuma incolora,  $[\alpha]_D + 140^\circ$ .

Las preparaciones de otros compuestos intermedios necesarias para las preparaciones descritas en los Ejemplos se indican en la memoria alemana de publicación P 2162594 y en la memoria de patente belga 775.239 ambas de la solici-  
5 citante.

Preparación 19.

10 21-hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona

21-acetoxi-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona (4,85 g) en metanol caliente (200 ml) fué tratada con solución de bicarbonato de potasio (10%; 20 ml) y la solución agitada fué calentada a reflujo bajo nitrógeno durante 15 minutos. La  
15 mezcla de reacción enfriada fué diluida con agua y el precipitado oleoso fué extraído con cloruro de metileno. El extracto fué lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y evaporado para dar una espuma (4,3 g), que fué triturada con éter para dar el compuesto del título (3,07 g) en for-  
20 ma de cristales de color blanco, p. de f. 164-170°C.

Preparación 20.

25 21-cloro-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona.

21-hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona (3,0 g) en

414411



5 piridina anhidra (15 ml) fué tratada con cloruro de toluen-  
-4-sulfonilo (3,0 g), y la solución de color naranja pálido  
fué agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas. La  
solución fría fué agitada vigorosamente durante la lenta  
adición de agua enfriada con hielo (200 ml) y ácido clorhí  
10 drico (2 N; 50 ml). El precipitado cristalino de color ama-  
rillo fué separado por filtración, bien lavado con agua y  
secado en vacío a 60°C, y el producto bruto resultante  
(2,4 g) fué recristalizado en acetona /petróleo para dar  
el compuesto del título bruto (1,13 g) en forma de un só-  
lido cristalino blancuzco, p. de f. 168-172°C,  $[\alpha]_D +$   
137° (c 1,13).

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en Gran Bretaña, el día 5 de Mayo de 1.972, con el núm-  
ero 21142/72 (provisional), se acoge a los beneficios del  
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-  
trial.

20

#### Reivindicaciones

25

Los puntos de invención propia y nueva que se pre

SM

414417-5 JUN 1973



sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la preparación de esteroides de la serie del pregnano o del 19-norpregnano que posee un grupo 3 $\alpha$ -hidroxi, un átomo 17 $\alpha$ -hidrógeno, un grupo 20-oxo, y en la posición 21 un grupo ciano, ázido o amino básico, y sus sales, que comprende efectuar el desplazamiento nucleófilo de un sustituyente eliminable con  
10 facilidad en la posición 21 de un correspondiente esteroide con lo que se introduce el deseado sustituyente en posición 21.

15 2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en que el correspondiente esteroide es un compuesto 21-bromado o 21-clorado.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup>, en que el correspondiente esteroide es hecho reaccionar con un manantial de iones cianuro, con lo que se introduce un grupo 21-ciano.

20 4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>, en que el manantial de iones cianuro es un cianuro de metal alcalino.

25 5<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup>, en que el correspondiente esteroide es hecho reaccionar con una amina, con lo que se introduce un grupo



23.5.73

414411



21-amino básico.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en que la reacción se lleva a cabo en la presencia de un agente fijador de ácidos.

5 7ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, en que el correspondiente esteroide es hecho reaccionar con un manantial de iones de azido, con lo que se introduce un grupo 21-azido.

10 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª, en que el manantial de los iones de azida es una azida de metal alcalino.

9ª.- Un procedimiento para la preparación de un esteroide según la reivindicación 1ª, que comprende reducir estereoespecíficamente un correspondiente compuesto 3-oxo.

15 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª para la preparación de un esteroide que posee un átomo 5 -hidrógeno en que la reducción se efectúa con un sistema de reducción de catalizador de iridio.

20 11ª.- Procedimiento para la preparación de esteroides de las series del pregnano o del 19-norpregnano.

23.5.73

414411



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

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

Madrid, -5 JUN 1973

P. A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poderes

23.5.73

A.R.A.