

F. C. 27-V-75

4144121



P.- 54.256

25.106-822

Anaesthetics 20

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07J/A61B

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar: PATENTE DE INVENCION

en: ESPAÑA por VEINTE años

A nombre de: GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad: británica

establecida: Greenford, Middlesex, Inglaterra.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES DE LAS SERIES DEL PREGNANO O DEL 19-NORPREGNANO"

(Clase Internacional C07c)

414412

27



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 actúan farmacodinámicamente como -  
5 anestésicos o hipnóticos. Dichos compuestos han sido el objeto de considerables estudios en un intento de encontrar agentes anestésicos que reemplacen a sustancias, tales como la tiopen-  
tona sódica, que se utilizan normalmente pero de las que es -  
10 bien sabido que están acompañadas por un cierto grado de riesgo o desventajas. La bibliografía muestra que muchísimos compuestos esteroides han sido estudiados a este respecto. Revisiones y discusiones de algunos de los trabajos realizados se pueden encontrar, por ejemplo, en "Métodos de Investigación -  
15 sobre 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;  
20 y Atkinson y otros, J. Med. Chem. 1965, 8, 426-432.

Una revisión a fondo de la bibliografía indica que muchos esteroides anestésicos poseen mala actividad y/o -  
largos períodos de inducción. Se han observado también una va-  
riedad de efectos secundarios indeseables tales como parestesia y deterioro de las venas.  
25

14.6.1973

414412



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

Así, el invento crea esteroides de las series - del pregnano o del 19-norpregnano que poseen un grupo 3 $\alpha$ -hidroxi, un átomo 17 $\alpha$ -hidrógeno, un grupo 20-oxo, y en la posición 21 el radical de un nucleófilo de azufre o una agrupación sulfona o sulfóxido, habiendo un átomo 5 $\alpha$ -hidrógeno cuando un grupo 21-acetiltio está presente en una 3 $\alpha$ -hidroxipregna-11,20-diona saturada o no sustituida por otra razón, en donde los esteroides llevan grupos básicos, y sus sales por adición de ácido.

El invento crea también composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto anestésico de acuerdo con el invento, y procedimientos para la preparación de los compuestos del invento.

La 21-acetiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona es no obstante un compuesto conocido, pero se sabe que proporciona efectos secundarios altamente indeseables cuando es administrada en forma de una suspensión en solución salina fisiológica que contiene 0,4 % de Tween 80. Se ha de entender que el invento no incluye a este compuesto ni a su preparación ni tampoco a composiciones que lo contengan en la forma de una suspensión. Es sorprendente que otros derivados con sustitución 21-tio exhiban dicha actividad anestésica marcada y útil.

Los compuestos del invento pueden poseer sustitución

414412

27



yentes en otras posiciones del núcleo esteroide, por ejemplo -  
en las posiciones 2, 3 $\beta$ , 11 o 16. Pueden también ser insatura-  
dos, por ejemplo en las posiciones  $\Delta^{8(9)}$  y/o en las posicio-  
nes  $\Delta^1$  o  $\Delta^4$ . Cuando un átomo de hidrógeno está presente en  
5 la posición 5, puede estar en la configuración  $\alpha$  o  $\beta$  preferi-  
blemente en la configuración  $\alpha$ . Se prefieren generalmente com-  
puestos de la serie del pregnano.

Se prefieren compuestos que tienen un grupo oxo  
en la posición 11, especialmente cuando está presente un átomo  
10 5  $\alpha$ -hidrógeno.

En general, los compuestos del invento son buenos  
anestésicos con períodos de inducción generalmente cortos, sien-  
do en general instantánea la acción anestésica en dosis apropi-  
adas; por lo tanto, estos compuestos son excelentes agentes -  
15 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 grado suficiente para hacer posible la realización de -  
20 operaciones quirúrgicas diversas sin la ayuda de un agente anes-  
tésico por inhalación, siendo mantenido el grado requerido de  
anestesia, si es necesario, por administración repetida ( o in-  
cluso por administración continua). Además, dichos agentes anes-  
tésicos de acuerdo con el invento dan lugar en general a efec-  
25 tos secundarios mínimos en comparación con muchos de los agen-

14.6.1973

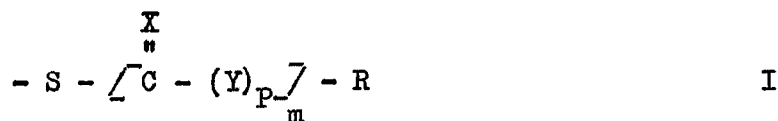
714412



tes anestésicos a base de esteroides que anteriormente se han descrito.

Se apreciará que los sustituyentes sulfona y sulfónico pueden ser considerados como derivados oxidados de los radicales nucleófilos de tioéter.

El sustituyente en posición 21 puede ser definido generalmente como un grupo de la fórmula



15

en que X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, son azufre u oxígeno y m y p, que pueden ser iguales o diferentes, son - cada uno de ellos 0 ó 1; y R es un grupo alifático, cicloalifático, aralifático, arilo o heterocíclico unido por carbono, o cuando m = 1 y p = 0, un radical unido al nitrógeno de una amina primaria o secundaria (incluyendo aminas heterocíclicas secundarias) o amoníaco, o cuando m = 0, un grupo ciano o un átomo de hidrógeno. El invento incluye también los derivados con sustitución sulfinilo y sulfonilo de los grupos de la fórmula I,

25

14.6.1973

414412



en que  $m = 0$ : Preferiblemente X es azufre cuando  $P = 1$ .

Ejemplos de grupos alifáticos son grupos alcoholilo, alquenilo y alquinilo que pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por un radical unido al nitrógeno tal como arriba se ha definido, o átomos de halógeno (por ejemplo cloro).

Los grupos arilo pueden ser, por ejemplo, grupos arilo monocíclicos tales como grupos fenilo, que por ejemplo pueden estar sustituidos por grupos alcoholilo, alcoxicarbonilo, alcoholitio, nitro o átomos de halógeno (por ejemplo yodo).

Los grupos aralifáticos pueden ser, por ejemplo, grupos aralcoholilo, aralquenilo o aralquinilo en que las porciones arílicas pueden ser tal como se acaba de describir.

Los grupos cicloalifáticos pueden ser, por ejemplo, grupos cicloalcoholilo o grupos cicloalcoholilo sustituidos, por ejemplo grupos ciclohexilo.

Los grupos heterocíclicos unidos por carbono pueden ser saturados o insaturados, pueden ser monocíclicos (tales como piridilo) y pueden contener heteroátomos adicionales tales como nitrógeno, oxígeno o azufre.

Las aminas primarias o secundarias pueden ser, por ejemplo, monoalcoholaminas o dialcoholaminas, que pueden estar sustituidas, por ejemplo, por grupos hidroxilo, oxo, alcoxi o alcoxicarbonilo; o más preferiblemente aminas heterocíclicas.



414412

cas, que preferiblemente son monocíclicas y pueden contener - un heteroátomo adicional tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Las aminas heterocíclicas pueden ser sustituidas (por ejemplo por uno o más grupos alcoholo, aralcoholo, arilo, por ejemplo fenilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, alcoxycarbonilo o aciloxi) o pueden ser no sustituidas (por ejemplo morfolino, piperidino o tiamorfolino), y también pueden ser saturadas o insaturadas.

En todos los casos arriba citados, los grupos - alcoholo, alquenoilo y alquinoilo y las correspondientes porciones de grupos aralifáticos tienen preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos heterocíclicos pueden contener generalmente de 5 a 10, por ejemplo 5 ó 6, miembros en el anillo.

El sustituyente 21-tio puede ser un grupo de la fórmula  $-SCN$ ,  $-SCO.R^1$ ,  $-SCS.OR^2$ ,  $-SR^3$  (incluyendo  $-SH$ ),  $-SCS.R^2$  ó  $-SCS.SR^3$  mientras que los grupos sulfinilo y sulfonilo pueden tener las fórmulas  $-SO.R^3$  o  $-SO_2.R^3$ , en que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son R como arriba se ha definido.

Son generalmente preferidos los compuestos con - sustitución 21-aciltio y los 21-xantatos, que contienen los grupos  $-SCO.R^1$  y  $-SCS.OR^2$  respectivamente, teniendo en cuenta sus superiores propiedades anestésicas. Ciertos otros de los compuestos, particularmente los que contienen un grupo 21-SH o 21-SO.R<sup>3</sup>, son también útiles como compuestos intermedios en la preparación de otros compuestos de acuerdo con el invento.

En los compuestos aciltio del invento, es decir

414412

27



5 los que tienen un grupo  $21-SCO.R^1$ ,  $R^1$  puede ser por ejemplo - un grupo alcoholilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralcoholilo, - aralquenilo, aralquinilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico saturado o insaturado unido por carbono asimismo sustituido o no sustituido.

10 Los grupos alcoholilo pueden estar sustituidos, por ejemplo, por un grupo amino sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, que posee 5 ó 6 miembros en el anillo y puede contener otro heteroátomo adicional tal como oxígeno, azufre o nitrógeno, por ejemplo un grupo morfolino, tiamorfolino o tiazolidino; o por un átomo de halógeno (por ejemplo cloro).

15 Los grupos arilo son preferiblemente monocíclicos, tales como fenilo, y pueden estar sustituidos, por ejemplo, por grupos alcoholilo, alcoholiltio, alcoxicarbonilo o nitro, o átomos de halógeno (por ejemplo yodo), preferiblemente en la posición orto.

20 Los grupos heterocíclicos pueden ser monocíclicos, saturados o (más preferiblemente) insaturados y pueden contener 5 a 10 miembros en el anillo. El heteroátomo es preferiblemente nitrógeno y puede estar presente asimismo otro heteroátomo adicional, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre.

25 Ejemplos de  $R^1$  son grupos metilo, fenilo, orto-yodofenilo, orto-nitrofenilo, orto-etoxicarbonilfenilo, morfolinometilo, 1-morfolino-n-butilo, tiamorfolinometilo, pirid-2-



ilo y pirid-3-ilo, piperidinometilo, orto-metiltiofenilo, 1,2, 5,6-tetrahidropiridinometilo, 2'-cloroetilo, n-propilo, n-buti lo, 2'-morfolinoetilo y 3'-morfolinopropilo.

5  $R^2$  puede ser, por ejemplo, un grupo de la fórmula  $-NR^7R^8$  en donde  $R^7$  y  $R^8$ , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos alcohilo sustituidos o no sustituidos (por ejemplo metilo), o juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico que puede contener un heteroátomo adicional tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, por ejemplo morfolino  
10 y tiamorfolino.

$R^2$  puede ser además un grupo  $-R^6NR^7R^8$  en donde  $-R^6$  es un grupo alcohileno que preferiblemente tiene 1 a 6 átomos de carbono y  $R^7$  y  $R^8$  juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico.

15 En los xantatos,  $R^6$  es preferiblemente un grupo alcohileno (por ejemplo  $C_1-C_6$ ) y grupos preferidos son grupos aminoalcohilo en que el átomo de nitrógeno amínico es un miembro de un anillo heterocíclico; un ejemplo de un grupo  $R^2$  xanta to es morfolinoetilo.

20 En los ditiocarbamatos,  $R^6$  representa un enlace carbono-nitrógeno. Ejemplos de dichos grupos  $-NR^7R^8$  son morfo lino y dimetilamino.

25  $R^3$  puede ser, por ejemplo, un grupo alcohilo, al quenilo, alquinilo, aralcohilo, aralquenilo, aralquinilo sustit uído o no sustituido, o un grupo heterocíclico saturado o in-



saturado unido por carbono asimismo sustituido o no sustituido. Los grupos alcohilo pueden estar sustituidos, por ejemplo, por grupos amino o amino sustituidos, es decir preferiblemente grupos amino en que el átomo de nitrógeno amínico es un miembro de un anillo heterocíclico saturado o insaturado. Las porciones arílicas de los grupos aralcohilo son preferiblemente monocíclicas, por ejemplo fenilo.

Ejemplos de dichos grupos son grupos isopropilo, n-butilo, etilo, morfolinoetilo, pirid-2-ilo y bencilo.

Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en la posición 2 $\beta$  incluyen un grupo aciloxi que tiene, por ejemplo, 1 a 9 átomos de carbono, un grupo éter o tioéter (es decir el radical de un alcohol, un fenol o un tiol) que contiene, por ejemplo, 1 a 9 átomos de carbono (por ejemplo metoxi), un grupo alcohilo o cicloalcohilo que contiene por ejemplo hasta 9 átomos de carbono, un grupo arilo (por ejemplo un grupo fenilo), un grupo aralcohilo (por ejemplo un grupo bencilo), un grupo hidroxilo, un grupo tiocianato, un grupo nitro-oxi, o un átomo de halógeno.

Sustituyentes aciloxi (que pueden ser saturados o insaturados) incluyen grupos alcanciloxi inferior ( $C_1-C_6$ ), (sustituidos, si se desea, por ejemplo, con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo cloro, grupos alcoxi inferior, amino o amino sustituido), grupos arciloxi (por ejemplo un grupo benziloxi), o grupos aralcanciloxi (por ejemplo un grupo fenila-

414412

27



cetoxi).

Sustituyentes éter, que pueden ser saturados o -  
insaturados, incluyen grupos alcoxi inferior ( $C_1-C_6$ ), grupo al-  
queniloxi inferior (por ejemplo un grupo aliloxi), grupos ci-  
5 cloalcoxi (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 -tioéter.

10 El sustituyente en posición  $2\beta$  puede ser alterna-  
tivamente un grupo azido, sulfoniloxi (por ejemplo tosiloxi) o  
un grupo aciltio.

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

Ejemplos de sustituyentes alcanoi oxo inferior en  
posición  $2\beta$  incluyen grupos acetoxi, propioniloxi, butiriloxi,  
20 piperidinoacetoxi, morfolinoacetoxi, dietilaminoacetoxi y clo-  
roacetoxi. Ejemplos de grupos alcoxi inferior incluyen grupos  
metoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi y ter-butoxi, y los co-  
rrespondientes compuestos tio son ilustración de sustituyentes  
alcohol inferior-tio.

25 Sustituyentes alcoxi inferior y alcoholitio infe-



414412

rior en la posición  $2\beta$  pueden estar sustituidos a su vez, 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. También los grupos alcohilo, cicloalcohilo y arilo pueden estar sustituidos.

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

15 Sustituyentes en posición  $2\beta$  particularmente importantes son grupos etoxi y metoxi.

Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en la posición  $2\alpha$  son grupos alcohilo, 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 alcohilo, 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 tienen



414412

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

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

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

Cuando estas sales son utilizadas como atentes a nestésicos, deberán ser no tóxicas, es decir fisiológicamente aceptables en la dosificación en la que sean administradas. Sin  
25 embargo, otras sales pueden ser utilizables por ejemplo para - el aislamiento del producto a partir de una reacción de sínte-



414412

sis.

Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con el invento en virtud de sus excelentes propiedades anestésicas son :

- 5 1.- 3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiocianato-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona;
- 2.- 21-acetiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona;
- 10 3.- 21-acetiltio-2 $\beta$ -metoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$  pregna-11,20-diona;
- 4.- 3 $\alpha$ -hidroxi-21-pirid-3'-ilcarboniltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona;
- 5.- 3 $\alpha$ -hidroxi-21-benzoiltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona;
- 15 6.- 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoacetiltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.
- 7.- 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoacetiltio-5 $\alpha$ -pregn-1-en-11,20-diona;
- 8.- 2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoacetiltio-20 5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona;
- 9.- 3 $\alpha$ -hidroxi-21-(2'-morfolino-n-valeriltio)-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona;
- 10.- 3 $\beta$ -hidroxi-3 $\beta$ -metil-21-morfolinoacetiltio-25 5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona; y
- 11.- 3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiamorfolinoacetiltio-5 $\alpha$ -



414412

pregna-11,20-diona;

12.- 21-(3"-cloro-n-propioniltio)-3 $\mu$ -hidroxi-5 -pregna-11,20-diona;

13.- 21-(n-butiriltio)-3 $\mu$ -hidroxi-5 $\mu$ -pregna-11,20-diona;

14.- 3 $\mu$ -hidroxi-21-morfolinoetoxitiocarboniltio-5 $\mu$ -pregna-11,20-diona; y las sales de los compuestos que son básicos.

#### FORMULACIONES FARMACEUTICAS.

10 Los compuestos anestésicos del invento pueden ser formulados como sea conveniente, siguiendo prácticas farmacéuticas generalmente conocidas, (incluyendo prácticas medicinales tanto humanas como veterinarias), con la ayuda de uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos. Para fines anestésicos, -  
15 los esteroides serán administrados por inyección y por lo tanto un aspecto de este invento comprende una composición anestésica para administración por vía parenteral que comprende un compuesto anestésico de acuerdo con el invento en un vehículo parenteralmente aceptable.

20 Cuando los compuestos anestésicos son suficientemente solubles en agua (por ejemplo las sales, particularmente las arriba citadas), pueden ser formulados en soluciones acuosas (por ejemplo soluciones estériles isotónicas) o suministrados en forma de polvos para su disolución en un medio estéril  
25 antes del uso. Muchos de los esteroides anestésicos del invento

414412

27



son mal solubles en agua. Se ha encontrado, sin embargo, que és  
tos pueden ser formulados para administración por vía parenteral  
en una solución acuosa de un agente tensioactivo no iónico pa-  
renteralmente aceptable. Estos agentes tensioactivos pueden -  
5 ser utilizados asimismo incluso cuando el esteroide sea sufici-  
entamente soluble en agua, ya que pueden reducir el riesgo de  
aparición de tromboflebitis.

Se ha encontrado además que, lo que es más sor-  
prendente, el compuesto 21-acetiltio-3  $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-11,  
10 20-diona, si bien tiene propiedades indeseables cuando es ensaya-  
do en una suspensión, está sustancialmente libre de dichos efec-  
tos secundarios cuando es formulado en solución en un agente -  
tensioactivo acuoso; por lo tanto, el invento se extiende a di-  
chas soluciones de agente tensioactivo que contienen este esteroi-  
15 de.

Los agentes tensioactivos no iónicos utilizados -  
para los fines de este invento son generalmente los del tipo so-  
luble en agua, que tienen convenientemente un índice de equili-  
brio hidrófilo-lipófilo (EHL) de al menos 9, preferiblemente al  
20 menos 12, y ventajosamente de al menos aproximadamente 13. Pre-  
feriblemente el índice EHL del agente tensioactivo no es mayor  
de alrededor de 18. Puede utilizarse una mezcla de agentes ten-  
sioactivos, en cuyo caso es el índice EHL de la mezcla el que -  
se encuentra convenientemente entre los valores que se acaban -  
25 de mencionar.

14.6.1973



414412

5 Naturalmente, el agente tensioactivo debe ser uno que sea fisiológicamente compatible, es decir que por sí mismo no dé lugar a efectos secundarios fisiológicamente inaceptables en las dosis empleadas en la especie que se pretende tratar - (hombre o animal).

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:

10 Derivados polioxietilados de aceites glicéridos - grasos ( $C_{12}-C_{20}$ ), por ejemplo aceite de ricino, que contienen 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).

15 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 alcohol-fenoles cuyos grupos alcoholo contienen preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono.

20 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.

25 Monoalcanolamidas y dialcanolamidas (cuyas porciones alcohol contienen por ejemplo de 1 a 5 átomos de carbono) -

414412



de alcanóilo de cadena larga (por ejemplo  $C_{10}$ - $C_{16}$ ) por ejemplo lauroil-monoetanolamidas y lauroil-dietanolamidas. Polietilenglicol-ésteres (que contienen de 6 a 40 unidades de óxido de etileno) de ácidos grasos de cadena larga, (que contienen por ejemplo 12 a 18 átomos de carbono), por ejemplo monooleato de polietilenglicol (que contienen por ejemplo 8 unidades de óxido de etileno).

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 precedentes tipos, útiles de acuerdo con el invento, incluyen:

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

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

Tween 60, monoestearato de polioxietilen-sorbitán que contiene alrededor de 20 unidades de óxido de etileno; y

Tween 40, monopalmitato de polioxietilen-sorbitán que contiene alrededor de 20 unidades de óxido de etileno.

La expresión "soluciones" se utiliza aquí para designar líquidos que tienen el aspecto de soluciones genuínas y por lo tanto son ópticamente transparentes y capaces de pasar,



414412

por ejemplo, a través de un filtro microporoso, independientemente de que dichas soluciones sean soluciones genuínas en el sentido químico clásico, e independientemente de que sean estables o metastables. Por lo tanto, puede ocurrir que el esteroide esté -  
5 asociado con micelas. Las soluciones de este invento, independientemente de su naturaleza física exacta, se comportan como soluciones genuínas para la finalidad práctica de efectuar una inyección intravenosa.

La proporción de agente tensioactivo a utilizar en  
10 las composiciones de este invento depende de su naturaleza y de la concentración de esteroide que se desee en la composición final.

En composiciones preferidas de acuerdo con el invento la proporción de agente tensioactivo es preferiblemente al menos de 5% en peso y ventajosamente está 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 -  
15 hasta 50%. Las proporciones de agente tensioactivo son expresadas en peso con relación al volumen total de la composición.

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 -  
20 volátil que tiene ventajosamente un punto de ebullición de menos  
25

414412

27



de aproximadamente 80°C y que es miscible con el agente tensio  
activo tal como una cetona alifática inferior volátil, por -  
ejemplo acetona o metil-etil-cetona o un hidrocarburo halogena  
do volátil, por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno. Lue-  
5 go el agente tensioactivo es añadido a esta solución, el disol-  
vente orgánico es eliminado por evaporación, por ejemplo haci-  
endo pasar una corriente de gas inerte a través de la solución,  
por ejemplo nitrógeno, y la solución resultante de esteroide -  
en agente tensioactivo es mezclada con agua.

10 Las soluciones pueden ser preparadas asimismo a-  
gitando el esteroide con una solución acuosa del agente tensio  
activo.

En todos los casos, ensayos sencillos hacen posi-  
ble determinar las proporciones relativas de agente tensioacti  
15 vo que se requieren.

Tal como resultará evidente, la proporción de es  
teroide que es disuelto en el medio acuoso de acuerdo con el -  
invento depende de la solubilidad en agua del esteroide y, cu-  
ando está presente, de la naturaleza y de la cantidad del agen-  
te tensioactivo que se utilice. La composición contendrá gene-  
20 ralmente al menos 1 mg/ml de esteroide, pero pueden prepararse  
soluciones que contengan por ejemplo hasta 11 mg/ml de esteroi-  
de o incluso 50 mg/ml. Las soluciones más concentradas pueden  
ser preparadas usualmente sólo con los esteroides solubles en  
25 agua.

14.6.1973

414412



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

10 Tal como es usual en el caso de anestésicos, la cantidad de esteroide utilizado para inducir anestesia depende del peso del individuo que ha de ser anestesiado. Para administración intravenosa en un hombre medio se encontrará que una -  
15 dosis de 0,2 a 10 mg/kg es satisfactoria en general para inducir anestesia, encontrándose la dosis preferida dentro del margen de 0,5 a 3,5 mg/kg. Naturalmente, la dosis variará en cierta extensión dependiendo del estado físico del paciente, y del grado y período de anestesia que se requieran, todo ello tal -  
20 como es bien sabido en la técnica. Por lo tanto es posible, mediante ajuste de la dosis, lograr duraciones de anestesia que varíen desde alrededor de 10 minutos hasta una hora o incluso más tiempo. Si se desea mantener anestesia prolongada, pueden utilizarse dosis repetidas de las soluciones de este invento, siendo dichas dosis repetidas generalmente del mismo orden o -  
25 menores que la dosis original. Alternativamente, puede efectuarse administración continua por ejemplo con una velocidad de 0,025-2,0 (preferiblemente 0,09-1,4) mg/kg minuto.

25 Cuando las soluciones anestésicas son administradas por vía intramuscular, son generalmente necesarias dosis -

414412



mayores.

PREPARACION DE LOS COMPUESTOS.

Los compuestos del invento que tienen en la posición 21 el radical de un nucleófilo de azufre pueden ser preparados en general haciendo reaccionar un correspondiente esteroi  
5 de de las series del pregnano o del 19-norpregnano que poseen - un grupo 3  $\alpha$ -hidroxi, un átomo 17  $\alpha$ -hidrógeno, un grupo 20-oxo y un sustituyente fácilmente eliminable en la posición 21, con un nucleófilo de azufre, con lo cual el radical de un nucleófi  
10 lo de azufre es introducido en la posición 21.

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

Los compuestos del invento son preparados preferi-  
blemente haciendo reaccionar el compuesto sustituido en posición 21 de partida con un manantial de una forma iónica del sus-  
tituyente 21-tio. En muchos casos este manantial puede ser una  
20 sal de un tioácido correspondiente al sustituyente tio, por ejem-  
plo una sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo tal co-  
mo una sal sódica, potásica, cálcica o bárica, una sal de amonio  
terciario o cuaternario o, cuando el sustituyente contiene un -  
átomo de nitrógeno básico, una sal interna.

25 Así, los compuestos con sustitución aciltio del -

414412



1973

invento que contienen un grupo  $21-SCO.R^1$  pueden ser preparados haciendo reaccionar el compuesto sustituido en posición 21 de partida con una sal del ácido  $HSCO.R^1$ . La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente inerte apropiado, preferiblemente un disolvente orgánico polar en presencia o ausencia de agua, por ejemplo un disolvente de cetona tal como acetona o metiletil-cetona, un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, un disolvente de alcohol tal como etanol o metanol, un disolvente de amida tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, un éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente de sulfona tal como dimetilsulfona o un disolvente de sulfóxido tal como dimetilsulfóxido. El disolvente preferido es acetona. La reacción se puede llevar a cabo a cualquier temperatura apropiada hasta la de reflujo.

Los xantatos que contienen el grupo  $21-SCS.OR^2$  pueden ser preparados de modo similar por utilización de una sal del ácido  $HSCS.OR^2$ . Similarmente, los ditioésteres y particularmente los ditiocarbamatos que contienen el grupo  $21-SCS.R^2$  pueden ser preparados por utilización de sales de ácidos de la fórmula  $HSCS.R^2$ . Similarmente, los tritiocarbonatos que contienen el grupo  $21-SCS.SR^3$  pueden ser preparados por la utilización de una sal de un ácido de la fórmula  $HSCS.SR^3$ . Los tiocianatos pueden ser preparados similarmente por la utilización de una sal de tiocianato.

En general, las sales requeridas para las prepara

14.6.1973

414412



ciones anteriores, si no están asequibles con facilidad, pueden ser preparadas a partir de compuestos conocidos mediante técnicas generalmente conocidas.

Así, por ejemplo, los xantatos de metal alcalino (por ejemplo de sodio) pueden ser preparados formando primero un alcóxido de la fórmula  $R^2OM$  (en que M es un metal alcalino), por ejemplo haciendo reaccionar el alcohol  $R^2OH$  con el metal - alcalino en un disolvente tal como tolueno, y luego haciendo reaccionar el alcóxido con disulfuro de carbono.

Los compuestos que contienen un grupo 21-SH pueden ser preparados por la hidrólisis, preferiblemente en condiciones ácidas, de un correspondiente compuesto con sustitución 21-aciltio.

Los compuestos que tienen un grupo 21-aciltio pueden ser preparados asimismo a partir de estos últimos 21-tioles por acilación, y este método es conveniente en los casos en que el ácido  $HSCOR^1$  no es fácilmente obtenible. La acilación puede llevarse a cabo por métodos convencionales utilizando un derivado reactivo del ácido  $R^1COOH$ , tal como un halogenuro de ácido, en la presencia de un agente fijador de ácidos (por ejemplo una base terciaria orgánica tal como piridina). Alternativamente, cuando se utiliza un derivado reactivo tal como un anhídrido (por ejemplo un anhídrido mixto tal como anhídrido de ácido trifluoroacético), la reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un ácido (por ejemplo un ácido mineral

414412



5 u orgánico tal como ácido para-toluensulfónico o un ácido de - Lewis tal como trifluoruro de boro) o una base (por ejemplo piridina). Si es necesario, el grupo 3  $\beta$ -hidroxi puede ser protegido durante esta reacción, por ejemplo en forma de un tetrahidropiranil-éter o éster de nitrato.

Los compuestos con sustitución aminoaciltio pue-  
den ser preparados haciendo reaccionar una amina (por ejemplo morfolina) con un compuesto sustituido por haloaciltio (por -  
ejemplo cloroalcanoiltio).

10 Los tioéteres que contienen el grupo 21-SR<sup>3</sup> pue-  
den ser preparados a partir de los compuestos sustituidos en -  
posición 21 de partida arriba citados, particularmente el co-  
rrespondiente compuesto sustituido por 21-bromo, mediante rea-  
cción con un tiol R<sup>3</sup>SH en la presencia de una base fuerte, por  
15 ejemplo un alcóxido de metal alcalino tal como isopropóxido de  
sodio o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio.  
La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio disol-  
vente polar (por ejemplo un disolvente de alcohol tal como iso-  
propanol o un disolvente de cetona, éter, sulfona o sulfóxido  
20 tal como arriba se ha indicado). Estos últimos disolventes pue-  
den utilizarse en mezcla con un disolvente hidrocarbonado tal  
como tolueno. Un medio disolvente preferido cuando la base es  
un isopropóxido de metal alcalino es una mezcla de tolueno y -  
25 una pequeña cantidad de isopropanol. La reacción se puede lle-

414412



var a cabo a cualquier temperatura hasta la de reflujo, preferiblemente a una temperatura comparativamente alta.

5 Los compuestos sustituidos por 21-sulfinilo y 21-sulfonilo de acuerdo con el invento pueden ser preparados a -  
partir de los correspondientes 21-tioésteres mediante la oxidación  
10 oxidación escalonada de éstos. Esta oxidación puede efectuarse con un perácido tal como ácido peracético o, preferiblemente, ácido meta-cloroperbenzoico, o con peróxido de hidrógeno acuoso. Se requiere aproximadamente un equivalente del agente oxidante para la preparación de un compuesto sulfinílico, y dos o más -  
15 equivalentes para las sulfonas. Un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno, es utilizado de modo preferible en esta reacción. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura baja, por ejemplo de -5 a +25°C.

20 Los compuestos sustituidos en posición 21 utilizados como materiales de partida para la preparación de los -  
compuestos del invento pueden ser preparados con facilidad a -  
partir de compuestos conocidos por métodos convencionales. Por  
ejemplo, un compuesto sustituido por 21-bromo puede ser preparado mediante bromación del correspondiente compuesto no susti-  
25 tuído en posición 21, por ejemplo con bromo molecular en un di-  
solvente tal como metanol o etanol. La reacción se efectúa pre-  
feriblemente a una temperatura de -10 a +30°C. Si se desea, la  
reacción puede ser acelerada mediante un catalizador tal como



414412

bromuro de hidrógeno (en ácido acético) o cloruro de acetilo.

En la preparación de compuestos de acuerdo con el invento que poseen un sustituyente opcional o un doble enla  
ce carbono-carbono tal como arriba se ha descrito, es conveni-  
5 ente que este sustituyente o esta insaturación estén presentes  
en el material de partida sustituido en posición 21. Alternati  
vamente, estos sustituyentes o esta insaturación pueden ser in  
troducidos subsiguientemente, por ejemplo mediante técnicas en  
general conocidas utilizando compuestos conocidos en calidad  
10 de materiales de partida. Por razones de conveniencia se indi  
can más abajo un cierto número de métodos para introducir los  
sustituyentes o la insaturación que se desean en un 20-oxo-preg  
nano oxigenado en posición 3; ciertos de estos métodos son nue  
vos.

15 La sustitución en la posición  $2\beta$  en la serie  $5\alpha$   
puede efectuarse por ejemplo pasando por el correspondiente -  
compuesto sustituido por  $2\alpha, 3\alpha$ -epoxi. El compuesto epoxídico  
propiamente dicho puede ser preparado deshidratando primero un  
compuesto sustituido por 3-hidroxi para dar el correspondiente  
20 compuesto  $\Delta^2$  (por ejemplo en primer término tosilando el gru  
po hidroxi y luego destosilando el producto), y a continuación  
tratando el compuesto  $\Delta^2$  con un perácido para formar el anillo  
2 ,3 -epóxido.

25 A continuación, un sustituyente  $2\beta$  puede ser in  
troducido mediante el método descrito en la memoria de patente

14.6.1973



414412

belga 775.239 de la solicitante. Este método general puede ser utilizado para introducir todos los sustituyentes  $2\beta$  arriba descritos.

5 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. Estos métodos y otros análogos pueden ser utilizados para introducir todos los sustituyentes arriba indicados en estas posiciones. Por ejemplo, un grupo 11-alquenilo o 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.

15 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 tetrahidropiranyléter), deshidrobromar para dar el compuesto  $\Delta^1$ , y luego eliminar la protección del producto cuando sea necesario para dar el deseado compuesto sustituido por 1,2-deshidro- $3\alpha$ -hidroxi-20-oxo-21-bromo.

20 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 presencia de un car-

414412

27



bonato de metal alcalino o metal alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de calcio.

5 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 más bajas cuando está presente un halogenuro de litio o calcio.

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

15 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 com- puesto sustituido por 9  $\alpha$ -hidroxi, por ejemplo utilizando clo- ruro de tionilo en piridina.

20 Los 5  $\alpha$ -esteroides del invento pueden ser prepara- rados asimismo a partir de los correspondientes compuestos sus- tituidos por 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 nú- 25 mero 52.465/71 (A 14) también pendiente de la solicitante. Es-

414412



te último método utiliza de modo preferente un sistema de reducción a base de 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), -  
5 agua y un medio de reacción orgánico (por ejemplo un alcohol - tal como isopropanol). Luego el sistema de reducción es neutra lizado (por ejemplo a un pH de 6 a 8,5) con una base orgánica  
10 tal como una amina secundaria o terciaria (por ejemplo trietila mina) y es hecho reaccionar con el esteroide. Cuando el sistema de catalizador es formado previamente calentado a reflujo - durante 16 a 72 horas, la reducción se puede efectuar en 2-3 horas a reflujo; tiempos más largos pueden ser necesarios a la  
15 temperatura ambiente.

Los  $5\beta$ -esteroides pueden ser preparados similarmente mediante reducción con hidruros 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 protección  
20 para regenerar el grupo hidroxi u oxo. Un grupo  $3\alpha$ -hidroxi puede ser protegido, por ejemplo, en la forma de un éster de - nitrato o de un tetrahidropiranyléter. Un grupo 20-oxo puede - ser protegido en forma de un cetol y puede ser regenerado por  
25 ejemplo mediante hidrólisis en presencia de un ácido (por ejem



plo ácido clorhídrico o acético) a una temperatura de 0-100°C.

Los siguientes Ejemplos se dan sólo a título ilustrativo.

Todas las temperaturas están en grados Celsius.

5 Los espectros de ultravioleta se midieron en etanol. Las rotaciones ópticas se midieron en cloroformo en una concentración de aproximadamente 1% en peso/volumen a menos que se indicase otra cosa. "Petróleo" se refiere a éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C). La cromatografía en capa delgada preparativa ("c.c.d. preparativa") se llevó a cabo sobre gel de sílice.

Ejemplos 1-20.

Se prepararon un cierto número de 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-dionas (una de las cuales era un compuesto 19-nor) y una 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-20-ona, teniendo todos los compuestos el grupo RCO.S- en la posición 21. Los compuestos fueron preparados por el método más abajo descrito, y variaciones en el método y algunas propiedades de los compuestos están mostradas en la Tabla I.

Preparación de tioésteres de la Tabla I.

20 Una solución de 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (1,0 g) en acetona anhidra (30 ml) fue tratada con un aminotioácido o la sal sódica de un tioácido (0,7 g) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo. Después, la solución fue evaporada bajo presión reducida y el residuo fue repartido

25 entre agua y éter. La capa orgánica fue lavada con agua, seca-









414412

da (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue purificado por c.c.d. preparativa y/o por recristalización. Las propiedades físicas y los rendimientos están resumidos en la Tabla.

TABLA I

Ejemplo Nº	R	Disolven- te de elu- ción	Disol- vente de re- crista- lización	Rendi- mien- to mg	P. de f. °C	$[\alpha]_D$	c	Tiempo de reacción (minutos)
1			-	410	-	+100°	1,0	40
2			-	450	-	+ 82°	1,0	40
3			-	650	-	+106°	1,0	40
4			-	300	-	+ 93°	1,0	40
5			A/P	300	187	+113°	1,0	40
6			EA/P	450	198-9	+115°	1,0	40
7			A/P	360	157-8	+104°	1,0	40
8			A/P	31	185-90	-	-	40
9(1)			MA/P	600	184-5 (desc.)	+108	1,0	30
10(6,2)		EA/P 1:1		172	-	+103°	1,1	30

414412

Ejemplo N°	R	Disolvente de elución	Disolvente de recristalización	Rendimiento mg	P. de f. °C	$[\alpha]_D$	c	Tiempo de reacción (minutos)
11 (8)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	EA/C	-	250	-	+122°	1,2	60
12(3,6)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	EA/P 1:1	-	560	-	+110°	0,9	90
13(1)	-CH <sub>3</sub>	C	A/P	500	165	+118°	1,0	30
14(1,4)	-CH <sub>3</sub>	C	A/P	400	157-9	+109°	0,8	90
15(5)	-CH <sub>2</sub> N 	EA/C 1:1	MA/P	300	180-1	+ 94°	1,2	30
16(4)		C	A/P	200	-	+112°	1,0	30
17	-CHN  CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	EA/C 1:1	-	700	-	+ 95°	1,7	30
18(4,6,7)	CH 	EA/P 1:1	A/P	110	190-2 (desc.)	+160°	0,78	50
19	-CH <sub>2</sub> N 	EA/C 1:1	-	400	-	+ 74°	1,2	30
20	-CH <sub>2</sub> N 	EA/C	-	400	-	+ 85°	0,9	30



414412



ción del compuesto del Ejemplo 14 que es un compuesto con sustitución 11-desoxi.

A = Acetona;

P = petróleo;

5

C = cloroformo;

EA = acetato de etilo;

MA = acetato demetilo;

desc. = descomposición.

10 La columna de encabezamiento "c" indica la concentración (% en peso/volumen) a la que se midió la rotación óptica.

Ejemplo 21.

21-etiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

15 Etanotiol (5,0 ml) fue añadido a una solución moderadamente caliente (40°C) de sodio (3,0 g) en una mezcla de propan-2-ol (125 ml) y tolueno (150 ml). Luego se añadió 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (3,5 g) y la mezcla resultante fue dejada enfriar a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla fue repartida luego entre agua y éter y la ca  
20 pa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (EtOAc/petróleo, 1:10).

El componente más polar fue identificado como el compuesto del título (0,5 g) y se obtuvo en forma de una espuma de color blanco  $[\alpha]_D^{25} + 93^\circ$  (c 1,2).

25

Ejemplo 22.

414412

21-etilsulfonil-3  $\alpha$ -hidroxi-5  $\alpha$ -pregna-11,20 diona

5 Una solución de una mezcla de R- y S- 21-etilsul-  
finil-3  $\alpha$ -hidroxi-5  $\alpha$ -pregna-11,20-diona (0,3 g) en cloruro -  
de metileno anhidro (10 ml) fue tratada con ácido meta-cloro-  
peroxibenzoico (0,3 g) a la temperatura ambiente durante 1 ho-  
ra y luego fue repartida entre bicarbonato de sodio acuoso di-  
luído y cloruro de metileno. La capa orgánica fue lavada con -  
agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue purifi-  
10 cado por c.c.d. preparativa (sobre  $\text{CHCl}_3$ ) para dar el compues-  
to del título (0,15 g) en forma de una espuma de color blanco;  
 $[\alpha]_D^{25} + 109^\circ$  (c 1,4).

Ejemplo 23.

15 3  $\alpha$ -hidroxi-21-isopropiltio-5  $\alpha$ -pregna-11,20-diona

Propano-2-tiol (1,3 ml) fue añadido a una solu-  
ción moderadamente caliente de sodio (0,6 g) en una mezcla de  
propan-2-ol (25 ml) y tolueno (30 ml). Luego se añadió 21-bro-  
mo-3  $\alpha$ -hidroxi-5  $\alpha$ -pregna-11,20-diona (0,7 g) y la mezcla fue  
20 calentada suavemente a reflujo durante 2 horas. La mezcla fue  
repartida luego entre agua y éter, y la capa orgánica fue lavada  
con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. La espuma residual  
fue purificada mediante c.c.d. preparativa (en  $\text{CHCl}_3$ ) para dar  
el compuesto del título (0,2 g) en forma de una espuma de color  
25 blanco;  $[\alpha]_D^{25} + 67^\circ$  (c 1,3).



414412

Ejemplo 24.

21-benziltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ pregna-11,20 diona.

5 Toluen- $\lambda$ -tiol (1,0 ml) fue a $\tilde{a}$ adido a una solu-  
 cion moderadamente caliente de sodio (0,6 g) en una mezcla de  
 propan-2-ol (25 ml) y tolueno (30 ml). Luego se a $\tilde{a}$ adi6 21-bromo-  
 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (0,7 g) y la mezcla fue calen-  
 tada suavemente a reflujo durante 2 horas. Despu6s la mezcla -  
 fue repartida entre agua y 6ter, y la capa org6nica fue lavada  
 con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo fue pu-  
 10 rificado por c.c.d. preparativa (en CHCl<sub>3</sub>) para dar el compues-  
 to del t6tulo (0,4 g) en forma de una espuma de color blanco;  
 $[\alpha]_D^{25} + 89^{\circ}$  (c 1,1).

Ejemplo 25.

3 $\beta$ -hidroxi-21-tiocianato-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

15 Una soluci6n de 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-  
 11,20-diona (0,75 g) en acetona (50 ml) fue tratada con una so-  
 lucion de tiocianato de bario (2,6 g) en agua (10 ml). La mez-  
 cla resultante fue calentada a reflujo durante 4 horas, enfria-  
 da y luego repartida entre agua y 6ter. La capa org6nica fue  
 20 lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo  
 (720 mg) fue purificado por c.c.d. preparativa (en EtOAc) para  
 proporcionar el compuesto del t6tulo (685 mg) en forma de una  
 espuma de color blanco;  $[\alpha]_D^{25} + 67^{\circ}$ .

Ejemplo 26.

25 3 $\beta$ -hidroxi-21- $\beta$ -morfolinoetiltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

414412



2-morfolinoetanotiol (1 ml) fue añadido a una solución moderadamente caliente en sodio (0,6 g) en una mezcla de tolueno anhidro (30 ml) y alcohol isopropílico (25 ml). Tras 5 minutos, se añadió 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (2,0 g) y la mezcla resultante fue agitada a 40°C durante 30 minutos. Después, la mezcla fue repartida entre agua y éter, y la capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en EtOAc) para dar el compuesto del título (150 mg) en forma de una espuma de color blanco,  $[\alpha]_D^{25} + 73^\circ$  (c 0,9);  $\lambda_{max}$  243 nm (ε 570).

Ejemplo 27.

3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoetoxitiocarboniltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

Una mezcla de morfolinoetanol (3,3 g, 2,5 milimoles), tolueno anhidro (50 ml) y sodio (0,6 g) fue calentada a reflujo bajo nitrógeno durante 6 horas y luego fue dejada a la temperatura ambiente durante dos días. El sodio que no había reaccionado fue eliminado luego y se añadió cuidadosamente disulfuro de carbono (4 ml, 5,3 milimoles) con precauciones y la mezcla resultante fue dejada reposar a la temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado fue recogido por filtración rápidamente y añadido inmediatamente a una solución de 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (1,0 g, 2,3 milimoles).



moles) en acetona. La suspensión resultante fue calentada a -  
 reflujo durante 15 minutos y luego repartida entre agua y éter.  
 La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y  
 evaporada. El residuo (900 mg) fue purificado por c.c.d. pre-  
 5 parativa (en EtOAc/petróleo 1:1) para dar el compuesto del tí-  
 tulo (0,35 g) en forma de una espuma de color blanco;  $[\alpha]_D^{25}$   
 +77° (c 1,2).

Ejemplo 28.

Citrato de  $3\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoetoxitiocarboniltio-5 $\alpha$ -preg-  
 10 na-11,20-diona.

Una solución de  $3\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoetoxitio  
 carboniltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (80,664 mg; 0,15 milimoles)  
 en alcohol etílico acuoso (2 ml), fue tratada con una solución  
 acuosa de ácido cítrico (0,1 molar; 1,5 ml) y la suspensión re-  
 15 sultante fue evaporada en vacío hasta sequedad. El residuo fue  
 suspendido en agua. La solución fue decantada parcialmente y -  
 centrifugada. La solución sobrenadante turbia fue eliminada -  
 (1,6 ml). El material insoluble fue recuperado (64 mg). [Por  
 lo tanto se suponía que la cantidad de citrato de esteroide  
 20 formado utilizó 16,5 mg de esteroide y la solución turbia (1,6 ml)  
 contiene 10 mg/ml de compuesto del título 7.

Ejemplo 29.

$3\alpha$ -hidroxi-21-(4'-morfolinocarboditio)-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

Una mezcla de 21-bromo- $3\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-  
 25 11,20-diona (1,0 g), sal sódica de ácido morfolinocarboditioico

414412



(0,8 g) y acetona (30 ml) fue calentada a reflujo durante 15 - minutos y luego evaporada hasta sequedad. El residuo fue repartido entre éter y agua y la capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en EtOAc/ $\text{CHCl}_3$  1:1) para dar el compuesto del título (0,3 g) en forma de una espuma de color blanco;  $[\alpha]_D^{25} + 110^\circ$  (c 1,1).

Ejemplo 30.

R- y S-21-etilsulfinil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona.

10 Una solución de 21-etiltio-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona (0,3 g) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) fue enfriada a 0°C y tratada con ácido meta-cloroperbenzoico (0,15 g). La solución resultante fue agitada a 0°C durante 30 minutos y - repartida entre bicarbonato de sodio acuoso diluido y cloruro de metileno. La capa orgánica fue lavada con agua, secada - 15 (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en EtOAc/ $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  1:1) para dar una mezcla 1:1 de R- y S- 21-etilsulfinil-3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona - (0,17 g) en forma de una espuma de color blanco;  $[\alpha]_D^{25} + 44^\circ$  20 (c 1,2).

Ejemplo 31.

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

Una solución acuosa al 1% de clorhidrato de 2 $\beta$ -etoxi-3 $\beta$ -hidroxi-21-morfolinoacetiltio-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona fue dejada reposar a la temperatura ambiente durante cuatro - 25



414412

semanas. El sólido precipitado fue recogido por filtración, -  
lavado con agua y secado en vacío para dar el compuesto del -  
título, p. de f. 112-118°C (con descomposición);  $[\alpha]_D^{+160}$   
(c 0,5).

5

Ejemplo 32.

3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiamorfolinoacetiltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20 diona

10

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona -  
(500 mg), ácido 4-tiamorfolinotioacético (400 mg) en acetona  
anhidra (40 ml) fueron calentados sobre un baño de vapor de -  
agua durante 10 minutos. Se eliminó acetona (a presión reduci  
da) y el residuo fue repartido entre acetato de etilo y agua.  
La capa acuosa fue extraída de nuevo con acetato de etilo y -  
las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, seca  
das (sobre MgSO<sub>4</sub>) y evaporadas. El producto bruto fue purifi  
cado por c.c.d. preparativa (en acetato de etilo: petróleo, -  
3:5). La banda principal proporcionó el compuesto del título  
(378 mg) en forma de una espuma de color blanco  $[\alpha]_D^{+97}$   
c 0,92;  $\lambda_{max}$  231,5 nm ( $\epsilon$  2.890).

15

Ejemplo 33.

20

Citrato de 21-morfolinoacetiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-  
diona.

25

Una mezcla de 21-morfolinoacetiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-  
5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (245,8 mg, 0,5 milimoles) y ácido cítri  
co acuoso 0,1 molar (10 ml, 1,0 milimoles) fue agitada vigor  
osamente durante 30 minutos. El sólido no disuelto (138 mg) fue

414412



5 eliminado por filtración y se suponía que el producto filtrado contenía 107 mg de base de esteroide libre en forma de su citrato en 10 ml de solución. Por lo tanto el producto filtrado era una solución acuosa aproximadamente al 1% del compuesto del título.

Ejemplo 34.

21-n-butiltritiocarbonato-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona.

10 21-bromo-3 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (1,0 g) y n-butiltritiocarbonato potásico (500 mg) fueron calentados a reflujo en acetona anhidra durante 4 1/2 horas.

15 Luego la mezcla fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue separada, lavada con agua, secada (sobre MgSO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo fue purificado por c.c.d. preparativa (en CHCl<sub>3</sub>) la banda principal fue retirada y purificada adicionalmente por c.c.d. preparativa (en acetato de etilo : petróleo 1:2) y la intensa banda de color amarillo intenso (Rf 0,5) fue retirada para dar el compuesto del título (300 mg) en forma de una espuma de color amarillo brillante;  
20  $[\alpha]_D^{+98} + \lambda_{\max} 222 \text{ nm. } (\epsilon 6.000), 308 \text{ nm } (\epsilon 15.000).$

Ejemplo 35.

25 Clorhidrato de 21-morfolinoacetiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-1-en-11,20-diona.

21-morfolino acetiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-1-en-11,20-diona (122 mg, 0,25 milimoles) fue disuelta en ácido clorhídrico 0,1 molar (2,5 ml) y la solución transparente re-

414412



5 sultante fue completada hasta 10 ml por la adición de agua des-  
tilada para dar una solución acuosa al 1% del compuesto del -  
título.

Ejemplo 36.

5 3 $\alpha$ -hidroxi-21-1',2',5',6'-tetrahidropiridinoacetiltio-5 $\beta$ -preg-  
na-11,20-diona.

---

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona -  
(200 mg), recientemente purificada, en acetona anhidra (40 ml)  
y ácido 1,2,5,6-tetrahidropiridiniltioacético (100 mg), p. de  
10 f. 180°C en H<sub>2</sub>O, fue calentada sobre un baño de vapor de agua  
durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada (<-  
20°C en vacío) y el residuo fue repartido entre éter y agua. La  
capa acuosa fue extraída de nuevo con éter y el extracto en é-  
ter combinado fue lavado con agua, secado (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y eva-  
15 porado para dar el compuesto del título (160 mg) en forma de -  
una espuma de color blanco [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 65° (c 0,40)  $\lambda$  max 222 nm -  
( $\epsilon$  4.200), 226,5 nm ( $\epsilon$  4.100).

Ejemplo 37.

20 Clorhidrato de 2 $\beta$ -etoxi-21-morfolinoacetiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -  
pregna-11,20-diona.

---

2 $\beta$ -etoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoacetiltio-5 $\beta$ -  
pregna-11,20-diona (134 mg, 0,25 milimoles) fue disuelta en á-  
cido clorhídrico 0,1 molar (2,5 ml; 0,25 milimoles) y la so-  
lución transparente resultante fue diluída hasta 13 ml median-  
25 te la adición de agua destilada para dar una solución acuosa

414412



al 1% del compuesto del título.

Ejemplo 38.

Clorhidrato de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoacetiltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

5 Una suspensión de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolinoacetiltio-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (245,8 mg, 0,5 milimoles) en ácido clorhídrico 0,1 normal (10 ml, 1,0 milimoles) fue agitada a la temperatura ambiente durante 30 minutos.

10 La base no disuelta (45 mg) fue recogida por filtración y lavada con agua (1 ml) y el producto filtrado y los líquidos de lavado fueron combinados y diluidos con agua (9 ml) para dar una solución acuosa del compuesto del título.

Ejemplo 39.

21-(3-cloro-n-propioniltio)-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

15 Una solución de 21-morfolinoacetiltio-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona (160 mg) en una mezcla de etanol (8 ml) y ácido clorhídrico 2 normal (20 ml) fue calentada sobre un baño de vapor de agua durante 6 horas, engriada y repartida entre agua y éter. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa y el producto principal fue aislado. La R.M.N. mostró que era 21-mercapto-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona.

20 Una mezcla de cloruro de cloropropionilo (32 mg) y piridina (20 mg) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) fue añadida a una solución de la triona anterior (90 mg) en tetrahidro



414412

5 furano anhidro y la mezcla resultante fue dejada a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego repartida entre agua y éter. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en EtOAc/ $\text{CHCl}_3$  1:4) para dar 21-(3-cloro-n-propioniltio)-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona.

10 Una solución de esta triona (60 mg) en solución de ácido cloroirídico de "carga" (5 ml) fue calentada a reflujo durante 1 hora, enfriada y repartida entre agua y éter. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en EtOAc/ $\text{CHCl}_3$  1:1) para dar el compuesto del título (45 mg de rendimiento global) en forma de una espuma de color blanco  $[\alpha]_D^{25} + 124^\circ$ .

15

Ejemplo 40.

3 $\beta$ -hidroxi-21-(pirid-2-iltio)-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

20

Una solución de 21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) fue añadida a una solución de pirid-2-tiona (0,5 g) en hidróxido de sodio acuoso 2 normal (10 ml). Después de dejar reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadieron agua y éter. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa y a recristalización en acetato de metilo/petróleo para dar el compuesto del título (240 mg) en forma de agujas de color -

25



414412

blanco, p. de f. 184°C;  $[\alpha]_D + 131^\circ$  (c 0,9).

Ejemplo 41.

3  $\alpha$ -hidroxi-21-(3'-morfolino-n-propioniltio)-5  $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

5 Una mezcla de 21-(3-cloro-n-propioniltio)-3  $\alpha$ -hidroxi-5  $\alpha$ -pregna-11,20-diona (200 mg), tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y morfolina (100 mg) fue calentada a reflujo durante 24 horas. La mezcla fue repartida entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre -  
10  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a cromatografía en capa delgada preparativa (en EtOH :  $\text{CHCl}_3$ ) para dar el compuesto del título (120 mg) en forma de una espuma;  $[\alpha]_D + 94^\circ$ .

Ejemplo 42.

15 3  $\beta$ -hidroxi-21-(4'-morfolino-n-butiriltio)-5  $\beta$ -pregna-11,20-diona.

Una solución de 21-morfolinoacetiltio-5  $\beta$ -pregna-3,11,20-triona (480 mg) en una mezcla de etanol (28 ml) y ácido clorhídrico 2 normal (60 ml) fue calentada sobre un baño de vapor de agua durante 6 horas, enfriada y repartida entre agua  
20 y éter. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El 21-tiol residual fue purificado por c.c.d. preparativa.

Una solución del producto en piridina anhidra -  
25 (2 ml) fue tratada a 0°C con una mezcla de cloruro de 4-cloro-n-butirilo (90 mg), piridina (60 mg) y tetrahidrofurano anhidro



27

414412

(10 ml). La mezcla resultante fue dejada a la temperatura ambiente durante 30 minutos y repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada, para dar 21-(4'-clorobutiriltio)-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona.

Una solución de la triona en ácido cloroacético de "carga" (15 ml; véase la preparación 7) fue calentada a reflujo durante 4 horas, enfriada y repartida entre agua y éter. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue purificado por c.c.d. preparativa (en EtOAc :  $\text{CHCl}_3$ ) para dar 3 $\alpha$ -hidroxi-21-(4'-clorobutiriltio)-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona.

Una mezcla de la diona, tetrahydrofurano anhidro (15 ml) y norfolina (0,2 ml) fue calentada a reflujo durante 24 horas. Luego la mezcla fue repartida entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en EtOAc :  $\text{CHCl}_3$ ) para dar el compuesto del título (84 mg) en forma de una espuma  $[\alpha]_D^{25} + 90^\circ$  (c 0,8).

20

Ejemplo 43:

3 $\alpha$ -hidroxi-21-(pirid-2<sup>1</sup>-iltio)-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona.

21-bromo-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregna-11,20-diona (1 g) en tetrahydrofurano anhidro (12 ml) fue tratada con 2-mercaptopiridina (0,5 g) en hidróxido de sodio acuoso 2 normal (10 ml). La mezcla fue dejada a la temperatura ambiente durante 45 minu



414412

5      tos, repartida entre éter y agua, y la capa orgánica fue lavada con agua, secada y evaporada. El residuo bruto fue purificado por c.c.d. preparativa y el producto fue cristalizado en éter para dar el compuesto del título (210 mg), p. de f. 127-130°C;  $[\alpha]_D^{25} + 128^\circ$ .

Formulaciones.

Ejemplo A.

10      0,106 g de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-tiocianato-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona fueron disueltos en e ml de acetona a 20°C. La solución resultante fue añadida a 2 g de Cremophor EL a 20°C y agitada hasta quedar homogénea. La acetona fue eliminada mediante una vigorosa corriente de nitrógeno. La solución fue diluída con agua destilada estéril que contenía 0,05 g de cloruro de sodio para dar un volumen final de 10 ml.

15      Ejemplo B.

20      0,01 g de 21-acetiltio-3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona fueron disueltos en 2 ml de acetona a 20°C. La solución resultante fue añadida a 1 g de Cremophor EL a 20°C y agitada hasta quedar homogénea. La acetona fue eliminada mediante una vigorosa corriente de nitrógeno. La solución fue diluída con agua destilada estéril que contenía 0,025 g de cloruro de sodio para dar un volumen final de 5 ml.

Ejemplo C.

25      0,021 g de 3 $\alpha$ -hidroxi-21-morfolino-acetiltio-5--pregna-11,20-diona fueron disueltos en 2 ml de acetona a -



414412

20°C. La solución resultante fue añadida a 2 g de Cremophor EL a 20°C y agitada hasta quedar homogénea. La acetona fue eliminada mediante una vigorosa corriente de nitrógeno. La solución fue diluída con agua destilada estéril que contenía 0,05 g de cloruro de sodio para dar un volumen final de 10 ml.

Ejemplo D.

0,025 g de 21-acetiltio-3  $\alpha$ -hidroxi-5  $\beta$ -pregna-11,20-diona son disueltos en 2 ml de acetona a 20°C. La solución resultante es añadida a 2 g de Cremophor EL a 20°C y es agitada hasta quedar homogénea. La acetona es eliminada mediante una vigorosa corriente de nitrógeno. La solución es diluída con agua destilada estéril que contiene 0,05 g de cloruro de sodio para dar un volumen final de 10 ml.

Preparaciones.

Preparación 1.

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

Una solución agitada de 2  $\beta$ -bromo-3  $\alpha$ -hidroxi-5 -pregna-11,20-diona (5,0 g) en metanol (100 ml) fue tratada a 0°C con una solución de bromo (1 ml) en metanol (30 ml) a una velocidad tal que desapareció el color amarillo antes de efectuarse adición de más cantidad de la solución de bromo. La mezcla fue vertida luego en agua y el sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en vacío. El sólido resultante (5,0 g) fue purificado por cromatografía en columna (en sílice, EtOAc/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 1:2,5) para dar



414412

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 - (2,0 g) en benceno (100 ml) fue tratada con dihidropirano (2 ml) y ácido paratoluensulfónico (40 mg) durante 20 minutos. Luego la mezcla de reacción fue lavada sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso diluido y con agua, fue secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en  $\text{CHCl}_3$ ) para dar 2  $\beta$ ,21-dibromo-3  $\alpha$ -tetrahidropirani-oxi-5  $\alpha$ -pregna-11,20-diona ligeramente bruta en forma de una espuma de color blanco.

Una mezcla de este producto (0,7 g), dimetilacetamida (20 ml), bromuro de litio (2,6 g) y carbonato de calcio (4,0 g) fue agitada a 100°C durante 2 horas. Luego, el carbonato de calcio fue eliminado por filtración y el producto filtrado fue repartido entre éter y agua. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada.

Una solución del residuo (0,5 g) en etanol (5ml) fue agitada a la temperatura ambiente con ácido clorhídrico 2 normal (0,5 ml) durante 2 horas. La mezcla fue repartida luego entre bicarbonato de sodio acuoso y éter. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en  $\text{EtOAc}/\text{CHCl}_3$ , 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).

414412

27 JUN 1973



Preparación 2.

Acido 4-morfolinotioacético.

Una solución fría de hidróxido de sodio (3,6) -  
en agua (10 ml) fue añadida a una solución de ácido cloroacé-  
5 tico (8,5 g) en agua (10 ml) con enfriamiento externo. Se añá-  
dió morfolina (7,85 g) y la mezcla resultante fue dejada a la  
temperatura ambiente durante 20 minutos, y luego calentada a  
reflujo durante 20 minutos. La solución fue evaporada luego -  
hasta sequedad y se añadió etanol (75 ml). El cloruro de so-  
10 dio precipitado fue eliminado por filtración y el producto -  
filtrado fue evaporado. Se añadió una solución de hidróxido  
de bario (25 g) en agua (70 ml) y la solución fue evaporada -  
en vacío. El residuo fue tratado repetidamente con agua y eva-  
porado entre cada tratamiento. El residuo final fue disuelto  
15 en agua caliente (100 ml), se borboteó dióxido de carbono a  
través de la mezcla y se filtró. El producto filtrado fue eva-  
porado y el residuo fue disuelto en etanol caliente, fue fil-  
trado de nuevo y el producto filtrado fue evaporado para dar  
4-morfolinoacetato de bario (18 g). El sólido fue tratado con  
20 ácido sulfúrico 2 N y filtrado. La evaporación del producto -  
filtrado dió ácido morfolinoacético bruto en forma de una go-  
ma que cristalizó a la forma de un sólido pulverulento después  
de dejar sobre  $P_2O_5$  en vacío.

Una mezcla de ácido morfolinoacético (7,25 g) ,  
25 trietilamina redestilada (7,0 ml) y cloruro de metileno (100 ml)

414412

27



fue enfriada a 0°C y tratada con cloroformiato de etilo rede  
tilado (5,25 ml). Se añadió una cantidad adicional de trieti-  
lamina redestilada (7,0 ml) y la mezcla fue luego enfriada a  
-20°C. Se hizo pasar luego sulfuro de hidrógeno a través de -  
5 la mezcla agitada durante 15 minutos, y después se dejó a la  
solución calentarse moderadamente a la temperatura ambiente.  
El sulfuro de hidrógeno en exceso fue eliminado en vacío y se  
añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml). El cloruro de me  
tileno se eliminó en vacío y el residuo fue tratado con agua  
10 (70 ml). Al enfriar la solución a 0°C, se separaron agujas de  
color de ante y se recogieron por filtración para dar el com-  
puesto del título (0,5 g), p. de f. 165-167°C.

Preparación 3.

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

15 Una solución de 3 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregna-11,-  
20-diona (5,0 g) en metanol anhidro (300 ml) fue agitada a -  
0-5°C durante la adición gota a gota de bromo (0,82 ml) en me  
tanol (20 ml). Después de 1 hora la reacción era extremadamen  
te lenta (tal como se indica por eliminación de la coloración  
20 de bromo antes de efectuarse adición de mayor cantidad). Se re  
tiró el enfriamiento externo y se añadió ácido bromhídrico -  
(una gota). La adición de más cantidad de bromo dió como resul  
tado una rápida descoloración y la reacción fue completada en  
1,5 horas adicionales. La mezcla de reacción fue repartida en  
25 tre acetato de etilo y agua, lavada con agua, secada (sobre -

414412

27



MgSO<sub>4</sub>) y evaporada para dar una espuma de color blanco (6,2 g). El aislamiento de la banda principal después de c.c.d. - preparativa (en EtOAc) dió un compuesto del título con una pureza de 90% (5,2 g).

5

Preparación 4.

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

Una solución de una mezcla de 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-19-norpregna-4-en-3,20-diona (4 g) y clorhidrato de semicarbazida (4 g) en metanol (200 ml) fue calentada a reflujo durante 2 horas. Luego el metanol fue eliminado por destilación bajo presión reducida y se añadió agua al residuo. El sólido precipitado fue 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) fue calentada sobre un baño de vapor de agua durante 1 hora. La solución resultante fue concentrada bajo presión reducida y repartida entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada hasta sequedad. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en CHCl<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO; 15:1) y cristalizada en 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 5.

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

414412

27



trihidroxi-19-nor-5 $\alpha$ -pregnano.

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

Preparación 6.

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

Una solución de 3 $\xi$ ,11 $\alpha$ ,20 $\xi$ -trihidroxi-19-nor-  
15 5 -pregnano bruto (4 g) en acetona (280 ml) fue tratada con una solución de dicromato de potasio (8,0 g) en ácido sulfúrico 2 normal (38 ml) a la temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó una cantidad adicional de dicromato de potasio ( 8 g ) en ácido sulfúrico 2 normal (38 ml) y se mantuvo a -  
20 la temperatura ambiente durante 15 minutos. Después la solución fue repartida entre agua y éter, y la capa orgánica fue lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada. El aceite residual fue sometido a c.c.d. preparativa (en CHCl<sub>3</sub>) y recristalizado en acetona/petróleo para dar el compuesto del título  
25 (1,04 g) en forma de prismas de color blanco, p. de f.151°C.;

414412

27



$[\alpha]_D + 240^\circ$ .

Preparación 7.

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

Una solución de 19-nor-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-trio  
5 na (0,9 g) en solución de ácido cloroirídico de "carga" [pre  
parada 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 fue neutrali-  
zada con trietilamina inmediatamente antes de la utilización ]  
10 (75 ml) fue calentada a reflujo durante 24 horas. Después la  
solución fue enfriada repartida entre agua y éter y la capa -  
orgánica fue bien lavada con agua, secada (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y eva-  
porada. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (en EtOH)  
y recristalizado en acetona para proporcionar el compuesto del  
15 título (0,6 g) en forma de agujas de color blanco, p. de f. -  
154<sup>o</sup>C,  $[\alpha]_D + 200^\circ$ .

Preparación 8.

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

Una solución agitada de 3 $\alpha$ -hidroxi-3 $\beta$ -metil-  
20 5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (5,0 g, 15,0 milimoles) en metanol -  
(300 ml) fue tratada con una solución de bromo (1,0 ml) en me-  
tanol (30 ml) a 0<sup>o</sup>C y a una velocidad tal que desapareció el  
color amarillo de la solución antes de que se efectuase la a-  
dición de más cantidad de la solución de bromo. Luego la mez-  
25 cla fue vertida en agua, el compuesto del título precipitado

414412



(2,8 g) fue recogido por filtración y secado sobre  $P_2O_5$  en vacío.

Preparación 9.

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

5 Una solución de 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metoxi-5 $\alpha$ -pregna-  
11,20-diona (2 g) en metanol (15 ml) fue tratada con ácido bro-  
mídrico en ácido acético glacial (3 gotas). La mezcla fue agi-  
tada a la temperatura ambiente y se añadió gota a gota bromo -  
(530 mg) en metanol (1,45 ml) a lo largo de un periodo de 30 -  
10 minutos. La mezcla fue agitada durante 30 minutos más y verti-  
da en agua, agitada, filtrada, lavada con agua y secada. La pu-  
rificación por c.c.d. preparativa, seguida por cristalización  
en acetato de etilo y petróleo, dió el compuesto del título -  
(250 mg) en forma de placas incoloras; p. de f. 185-188°C; -  
15  $[\alpha]_D + 104^\circ$ .

Preparación 10.

Acido piperidinotioacético

20 Una solución de ácido monocloroacético (9,35 g)  
en agua (40 ml) fue ajustada a pH 8,0 con una solución de hi-  
dróxido de sodio (4,0 g) en agua (30 ml). Luego se añadió pi-  
peridina (8,0 ml), y la mezcla fue dejada a la temperatura am-  
biente durante 2 días y después calentada sobre un baño de va-  
por de agua durante 2 horas. Luego la solución fue evaporada  
y el residuo fue digerido con etanol caliente, fue filtrado -  
25 y el producto filtrado fue evaporado para dar ácido piperidino

414412

27 JUN



acético (12,55 g) en forma de un vidrio de color pardo.

Una solución de ácido piperidinoacético (7,45 g) y trietilamina redestilada (7,0 ml) en cloruro de metileno - (100 ml) fue enfriada a 0°C y tratada gota a gota con cloroformiato de etilo redestilado (5,25 ml). Una cantidad adicional de trietilamina (7,0 ml) fue añadida y la solución fue enfriada a -20°C. Luego se hizo pasar sulfuro de hidrógeno a través de la solución durante 15 minutos y la mezcla resultante fue dejada calentarse a la temperatura ambiente. El sulfuro de hidrógeno en exceso fue luego eliminado en vacío y se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml). El cloruro de metileno fue eliminado en vacío y se añadió agua (50 ml). Al enfriar la solución a 0°C se depositaron placas de color blanco que fueron recogidas por filtración para dar el compuesto del título - (0,7 g) de p. de f. 185-187°C.

Preparación 11.

Acido 2-morfolino-n-tiovalérico.

Una solución fría de hidróxido de sodio (3,6 g) en agua (10 ml) fue añadida a una solución de ácido 2-bromo-n-valérico (16 ml) en agua (10 ml) con enfriamiento externo. Se añadió morfolina (7,9 g) y la mezcla resultante fue dejada reposar a la temperatura ambiente durante 20 minutos y luego calentada a reflujo durante 30 minutos. Después la solución fue evaporada hasta sequedad y se añadió etanol (75 ml). El cloruro de sodio precipitado fue eliminado por filtración y

14.6.1973

414412



5 el producto filtrado fue evaporado. Se añadió una solución de hidróxido de bario (25 g) en agua (70 ml) y la solución fue - evaporada en vacío. El residuo fue tratado repetidamente con agua y evaporado entre cada tratamiento. El residuo final fue disuelto en agua caliente y se hizo borbotear dióxido de car  
10 bono a través de la solución y el precipitado fue eliminado por filtración. El producto filtrado fue evaporado y el residuo - fue disuelto en etanol, fue filtrado de nuevo y el producto - filtrado fue evaporado. El sólido residual fue tratado con á  
15 cido sulfúrico 2 normal y centrifugado. La solución transparen  
te fue decantada del sólido y fue evaporada para dar una goma que fue secada en vacío sobre  $P_2O_5$ .

La goma fue tratada con trietilamina redestilada (7,0 ml) y cloruro de metileno (100 ml) a  $0^{\circ}C$ . La mezcla fue  
15 tratada luego con cloroformiato de etilo redestilado (5,25 ml). Se añadió una cantidad adicional de trietilamina (7,0 ml) y - después la mezcla fue enfriada a  $-20^{\circ}C$ . Luego se hizo pasar - sulfuro de hidrógeno a través de la mezcla agitada durante 15 minutos, y a continuación la solución fue dejada calentarse a  
20 la temperatura ambiente. El sulfuro de hidrógeno en exceso fue eliminado en vacío y se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml). Después el cloruro de metileno fue eliminado en vacío y el residuo fue recristalizado en agua caliente para dar el  
25 compuesto del título (8,0 g) en forma de placas de color blan  
co, p. de f.  $180^{\circ}C$  (con descomposición).

414412

27



Preparación 12.

Acido 4-tiamorfolinoacético.

5. 1,4-tiamorfolina (5,2 g) fue añadida a una solución de ácido cloroacético (4,73 g) en agua (5 ml) neutralizada con enfriamiento mediante hidróxido de sodio (2,0 g) en agua (5 ml).

Después de que se hubo iniciado cristalización (pH de la solución, 7) la mezcla de reacción fue refrigerada durante la noche. El sólido cristalino fue eliminado por filtración y secado (80°C, en alto vacío durante 2 horas) para dar el compuesto del título (1,9 g) en forma de placas de color de ante, p. de f. > 250°C con descomposición.

15 El producto filtrado fue evaporado hasta sequedad, el residuo fue triturado con etanol absoluto (50 ml), el material insoluble (en NaCl) fue eliminado por filtración, y el producto filtrado fue evaporado. Se añadió hidróxido de bario (14 g) en agua caliente (40 ml) y la mezcla fue evaporada en vacío con adición repetida de agua (6 x 50 ml). El residuo fue disuelto en agua caliente (100 ml) saturado con dióxido de carbono y filtrado. La evaporación del producto filtrado dió una espuma de color naranja que fue disuelta de nuevo en agua (100 ml) y acidificada a pH 3 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 normal).

20 El material inorgánico insoluble fue eliminado mediante centrifugación y el líquido sobrenadante fue evaporado para dar una goma de color pardo oscuro, la cual después -

14.6.1973

414412

27



de trituración con etanol absoluto caliente (150 ml) dió, tras secar (en alto vacío; a 60°C), ácido 4-tiamorfolinoacético - (3,4 g; 42%) en forma de un polvo de color rosa, higroscópico ligeramente (p. de f. > 250°C con descomposición).

5 Preparación 13.

Acido 4-tiamorfolinotioacético.

Acido 4-tiamorfolinoacético (1,61 g) y trietilamina (1,4 ml) fueron agitados en cloruro de metileno anhidro (15 ml) a 0°C durante la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (1,2 ml).

10

La mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a 0-10°C y se añadió trietilamina (1,4 ml). Luego la suspensión fue enfriada a -20°C y saturada con sulfuro de hidrógeno durante 15 minutos y dejada calentar a la temperatura ambiente. El sulfuro de hidrógeno en exceso fue eliminado en vacío y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La eliminación de cloruro de metileno en vacío seguida por la adición de agua caliente (10 ml) dió, al enfriar, cristales blancos, que fueron disueltos de nuevo en agua caliente y vueltos a enfriar para formar un aceite que cristalizó rápidamente como el compuesto del título (514 mg) en forma de placas de color blancuzco, p. de f. 165-168°C con descomposición, 80% de pureza (alguna contaminación con clorhidrato de trietilamina).

15

20

Preparación 14.

25 Acido 1,2,5,6-tetrahidropiridinil-tioacético.

14.6.1973

414412

27



Acido monocloroacético (8,5 g) en agua (10 ml) fue neutralizado con hidróxido de sodio (3,6 g) en agua (10 ml). Se añadió 1,2,5,6 -tetrahidropiridina (7,57 g). Se inició una reacción exotérmica y después de 30 minutos el pH de la solución de color rojo oscuro cambió de 9 a 8. Tras 24 horas la mezcla de reacción fue evaporada, el residuo fue triturado con etanol absoluto (100 ml) y filtrado. El producto filtrado fue evaporado, se añadió hidróxido de bario (14 g) en agua (40 ml) al residuo y se evaporó repetidamente a partir de agua. El residuo fue disuelto de nuevo en agua caliente, tratado con CO<sub>2</sub> gaseoso y filtrado. El producto filtrado fue evaporado hasta sequedad y el residuo, disuelto en etanol absoluto caliente (100 ml) fue acidificado a pH 3-4 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 normal) y centrifugado para eliminar material inorgánico. El líquido sobrenadante fue evaporado para dar ácido 1,2,5,6-tetrahidropiridinil-acético. (11,1 g) en forma de una goma de color pardo oscuro - imposible de tratar.

El aminoácido (10,7 g) fue agitado en cloruro de metileno (130 ml) y trietilamina (10,5 ml) para dar una solución casi transparente. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (9,1 ml). Se separó clorhidrato de trietilamina, se añadió un equivalente adicional de trietilamina (10,5 ml), y la mezcla de reacción fue enfriada a -20°C durante el paso de H<sub>2</sub>S durante 20 minutos. Se dejó calentar a la temperatura ambiente (durante

14.6.1973

414412

27



una hora) y se eliminó en vacío el  $H_2S$  en exceso. Se añadió - ácido clorhídrico concentrado (7,5 ml) y el disolvente fue eliminado en vacío. Se añadió agua (30 ml) al residuo gelatinoso de color pardo que sólo era parcialmente soluble al calentar. La suspensión fue enfriada en agua/hielo y el sólido precipitado fue eliminado por filtración y secado a  $50^{\circ}C$  en alto vacío para dar el compuesto del título (4,0 g) en forma de un polvo de color pardo pálido p. de f.  $165-170^{\circ}C$ .

Preparación 15.

10 21-bromo-2  $\beta$ -etoxi-3  $\Delta$ -hidroxi-5  $\Delta$ -pregna-11,20-diona.

2  $\Delta$ , 3  $\Delta$ -epoxi-5  $\Delta$ -pregna-11,20-diona (500 mg) - fue disuelta en etanol anhidro (30 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,15 ml). La solución fue agitada a  $25-30^{\circ}C$  durante 15 minutos, luego se añadió agua (100 ml) para dar un precipitado cristalino fino que fue separado por filtración, lavado con agua y secado en vacío sobre pentóxido de fósforo para dar el compuesto del título (340 mg) en forma de cristales de color blanco, p. de f.  $74-78^{\circ}C$ ;  $[a]_D^{25} + 100^{\circ}$ .

15 Se añadió gota a gota bromo (0,53 g) en metanol (1,45 ml) a una solución agitada de 3  $\Delta$ -hidroxi-2  $\beta$ -etoxi-5  $\Delta$ -pregna-11,20-diona (2,0 g) en metanol (15 ml) que contenía una cantidad muy pequeña de cloruro de acetilo a  $0^{\circ}C$ . La adición necesitó 2 horas y la solución transparente fue vertida luego en agua y recogida por filtración, lavada con agua y secada en vacío.

25

14.5.1973

414412

27 J



Preparación 16.

Acido orto-yodotiobenzoico.

Una solución de hidróxido de sodio (10,68 g) en agua (14 ml) y alcohol (55 ml) fue agitada y tratada con sulfuro de hidrógeno a 20°C hasta que la mezcla no dió una reacción alcalina inmediata con fenolftaleína. La solución fue enfriada a 10-15°C y tratada lentamente con cloruro de orto-yodobenzoilo (33,66 g). La mezcla fue agitada durante 1 1/4 horas. El cloruro de sodio precipitado fue separado por filtración y lavado con etanol (25 ml). El producto filtrado fue concentrado ligeramente en vacío y tratado con agua fría (80 ml). La solución fue cubierta con éter (100 ml) y agitada mientras que el pH fue ajustado a 1,3 con ácido clorhídrico 2 normal. La capa en éter fue separada y la capa acuosa fue extraída adicionalmente con éter. Los extractos en éter combinados fueron lavados con agua y secados. La solución en éter fue mezclada con agua y ajustada a pH 7 con solución diluída de hidróxido de sodio. La capa acuosa fue separada, centrifugada brevemente en vacío y secada por congelación. La trituración con éter del producto secado por congelación dió el compuesto del título (28,6 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido,  $\nu_{\max}$  (Nujol) 15,32  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{COS}^-$ ).

Preparación 17.

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

25 ona.

14.6.1973

414412



Una solución agitada de 3 $\alpha$ -hidroxi-2  $\beta$ -metoxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona (4,0 g) en metanol anhidro (300 ml) fue tratada a 0 $^{\circ}$ C con una solución de bromo (0,65 ml) en metanol (15 ml) a una velocidad tal que el color amarillo desapareció antes de que se añadiese mayor cantidad. Luego la mezcla fue vertida en agua y el sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado en vacío para dar el compuesto del título (4,0 g) en forma de cristales de color blanco.

Preparación 18.

10 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) fue 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 fue vertida sobre agua, extraída con cloroformo y el extracto en cloroformo combinado fue lavado con agua, secado (sobre MgSO<sub>4</sub>) y evaporado. El residuo fue cristalizado en éter/petróleo para dar el compuesto del título (350 mg) en forma de microcristales de color blanco, n. de f. 170 $^{\circ}$ C,  $[\alpha]_D^{25} + 132^{\circ}$  (c 1,1).

20 Preparación 19.

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

21-bromo-5 $\alpha$ -pregna-3,11,20-triona (1,04 g) fue calentada a reflujo en acetona anhidra (100 ml) con ácido morfolinotioacético (600 mg) durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada, repartida entre acetato de etilo y -

414412

27 J



agua, a pH 8, la capa orgánica fue lavada, secada (sobre  $MgSO_4$ ) y evaporada para dar un sólido de color blancuzco (1,26 g).

5 Se retiró una muestra y se recristalizó en acetona/petróleo para dar el compuesto del título en forma de prismas de color blanco p. de f.  $140^{\circ}C$ ;  $[\alpha]_D^{20} + 113^{\circ}$  (c 0,9).

Preparación 20.

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

10 Una solución de 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -pregna-11,20-diona (1,04 g) en metanol anhidro (150 ml) fue agitada a  $0-5^{\circ}C$  durante la adición gota a gota de una solución de bromo (0,16 ml) en metanol anhidro (20 ml) durante un período de 2,5 horas. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica fue separada, lavada con  
15 agua, secada (sobre  $NgSO_4$ ) y evaporada 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.  $140^{\circ}C$  con descomposición;  $[\alpha]_D^{20} + 133^{\circ}$  (c 0,95).

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 5 de Mayo de 1972, bajo el N<sup>o</sup> 21145 (provisional), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

14.6.1973

414412

27



REIVINDICACIONES

5

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

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de esteroides de las series del pregnano o del 19-norpregnano que poseen un grupo 3 $\alpha$ -hidroxi, un átomo 17 $\alpha$ -hidrógeno, un grupo 20-oxo, y en la posición 21 el radical de un nucleófilo de azu-  
fre o una agrupación sulfona o sulfóxido, habiendo un átomo 5 $\alpha$ -hidrógeno cuando está presente un grupo 21-acetiltio en una 3 $\alpha$ -hidroxi-pregna-11,20-diona saturada o no sustituida por otra razón, en donde los esteroides llevan grupos básicos, y sus sales por adición de ácido, que comprende hacer reaccionar un correspondiente esteroide de las series del pregnano o del 19-nor-pregnano que posee un grupo 3 $\alpha$ -hidroxi, un átomo 17 $\alpha$ -hidrógeno, un grupo 20-oxo y un sustituyente eliminable con facilidad en la posición 21, con un nucleófilo de azufre con lo que el radical de un nucleófilo de azufre es introducido en la posición 21.

15

20

25

14.6.1973

414412



2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en que el correspondiente esteroide es un compuesto sustituido por 21-bromo, cloro, yodo o sulfonyloxi.

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª o 2ª, en que el correspondiente esteroide es hecho reaccionar con una sal de un ácido de la fórmulas  $HSCOR^1$ ,  $HSCS.OR^2$ ,  $-HSCSR^2$ ,  $HSCS.SR^3$  o  $HSCN$  con lo que un grupo de la fórmula  $-SCOR^1$ ,  $-SCS.OR^2$ ,  $-SCSR^2$ ,  $-SCS.SR^3$  o  $-SCN$  es introducido en la posición 21, siendo  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  sustituyentes R que puede ser un grupo alifático, cicloalifático, aralifático, arílico o heterocíclico unido por carbono, o (cuando  $m=1$  y  $p=0$ ) un radical unido por el nitrógeno de una amina primaria o secundaria o amoníaco o (cuando  $m=0$ ) un grupo ciano o hidrógeno; o un derivado sulfinílico o sulfonílico de un grupo de la fórmula I - en que m es 0.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en que se forma un grupo 21-aciltio y éste es hidrolizado subsiguientemente para proporcionar un compuesto que tiene un grupo 21-SH.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª, en que el compuesto que tiene el grupo 21-SH es subsiguientemente acilado para proporcionar un compuesto 21-aciltio.

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en que el correspondiente esteroide es hecho reaccionar con un tiol en presencia de una base con lo cual se produce un

14.6.1973

414412 27



tioéter.

5 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación -  
6ª, en que el tioéter es oxidado para proporcionar un compues-  
to que tiene un sustituyente de sulfóxido o sulfona en la po-  
sición 21.

10 8ª.- Un procedimiento para la preparación de un  
esteroide según la reivindicación 1ª que comprende reducir este  
recespecíficamente un correspondiente esteroide de las series -  
del pregnano o del 19-norpregnano que posee un grupo 3-oxo, un  
átomo 17 $\alpha$ -hidrógeno, un grupo 20-oxo y en posición 21 el radi-  
cal de un nucleófilo de azufre o una agrupación sulfona o sul-  
fóxido.

15 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación -  
8ª, para la preparación de un esteroide que posee un átomo 5 $\alpha$ -  
hidrógeno, en que la reducción se efectúa con un sistema de re-  
ducción a base de catalizador de iridio.

20 10ª.- Un procedimiento según una cualquiera de -  
las reivindicaciones 1ª a 9ª, en que el grupo 3 $\alpha$ -hidroxi o -  
20-oxo en el correspondiente esteroide está protegido, y subsi-  
guientemente la protección es eliminada para regenerar el gru-  
po hidroxi u oxo.

11ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTE  
ROIDES DE LAS SERIES DEL PREGNANO O DEL 19-NORPREGNANO"

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede y para los fines que se han especificado.

14.6.1973

- 68 -

414412

27



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

27 JUN. 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburu

Handwritten signature of Alberto de Elizaburu, enclosed in an oval.

14.6.1973

VMJ/.-

- 69 -

Handwritten signature or initials.