

A1 433216 770301 CO7J 7/00

13 OCT 1976 13 NOV 1976
CONCEDIDA

433216

Int. Cl. CO7J

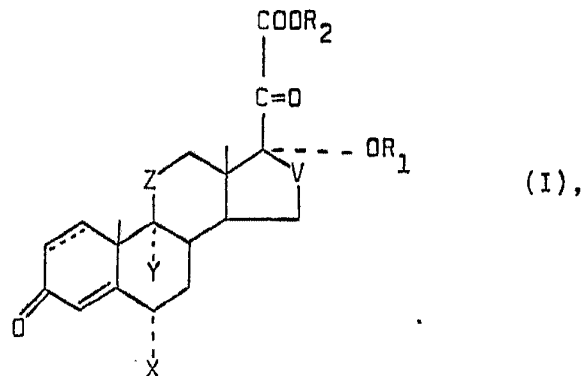
MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en 1 Berlin -
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14, (ALEMANIA); por: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS DE ACIDO PREGNAN-21-OICO".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos derivados de ácido pregnan-21-oico farmaco-
lógicamente activos, para preparados farmacéuticos que contie-
nen los compuestos obtenidos por el procedimiento.

5

Los nuevos derivados de ácido pregnan-21-oico están
caracterizados por la fórmula general I



10

POOR
QUALITY

en donde

X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo;

5 Y significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

Z significa un grupo metileno, un grupo β -hidroximetileno, un grupo β -aciloximetileno o, caso de que Y represente un átomo de cloro, también un grupo β -fluorometileno o un grupo β -cloro metileno;

10 V significa un grupo metileno, un grupo etilideno o un grupo vinilideno;

R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo; y

15 R_2 significa un átomo de hidrógeno, el catión de una base fisiológicamente compatible o el radical de un alcohol fisiológicamente inocuo, y en donde el enlace significa un enlace simple o un enlace doble.

Como un grupo β -aciloximetileno Z debe entenderse de modo preferible un grupo cuyo radical acilo se deriva de un ácido carboxílico alifático, cicloalifático o aromático con hasta 12 átomos de carbono. Para este grupo son apropiados, en calidad de radicales acilo, por ejemplo, radicales acilo alifáticos con 1 a 8 átomos de carbono, - tales como el radical formilo, el radical acetilo, el radical propionilo, el radical butirilo, el radical pentanoilo o el radical hexanoilo - o radicales acilo de ácidos carboxílicos aromáticos, tales como el radical benzoilo.

Como un grupo acilo R_1 debe entenderse de modo pre-

ferible un grupo que se deriva de los mismos ácidos carboxílicos que el radical acilo del grupo β -aciloximetileno Z.

5 Como un catión de una base fisiológicamente compatible R_2 debe entenderse, por ejemplo, un ión sodio, un ión potasio o un ión amonio.

10 Como el radical de un alcohol R_2 fisiológicamente inocuo debe entenderse un radical hidrocarbonado con 1 a 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido. Este grupo puede estar saturado o insaturado y ser alifático o cicloalifático.

Como sustituyentes posibles en el grupo R se mencionarán a modo de ejemplo:

15 Grupos alcohilo inferiores, tales como por ejemplo los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o ter.-butilo; grupos arilo, tales como por ejemplo el grupo fenilo; grupos cicloalcohilo, tales como por ejemplo el grupo ciclopropilo, el grupo ciclopentilo o el grupo ciclohexilo; grupos hidroxilo; grupos alcohiloxi inferiores, tales como por ejemplo los grupos metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi o ter.-butiloxi;

20 un grupo carboxilo libre o esterificado y sus sales de sodio y de potasio; grupos amino y sus sales o grupos monoalcohol inferior-amino o di-alcohol inferior-amino, tales como por ejemplo los grupos metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino o butilamino, y sus sales.

25 Como sales de los grupos amino, mono-alcohol inferior-amino o di-alcohol inferior-amino entran en consideración preferiblemente los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fos-

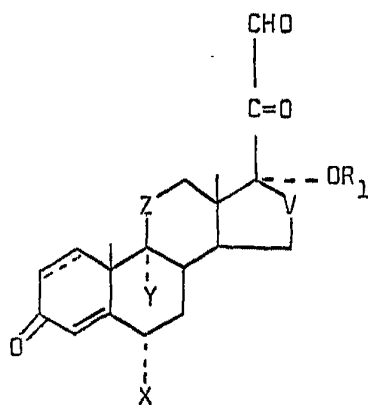
fatos, oxalatos, maleatos o tartratos de estos grupos.

De modo preferible, como radical hidrocarbonado R eventualmente sustituido debe entenderse un grupo que posea 1 a 12 átomos de carbono.

5 Como grupos R se mencionarán, a modo de ejemplo: los grupos metilo, carboximetilo, etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxi-itilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-carboxietilo, propilo, alilo, ciclopropilmetilo, isopropilo, 3-hidroxi-propilo, propinilo, 3-aminopropilo, butilo, sec.-butilo, ter.-butilo, 10 butilo-(2), ciclobutilo, pentilo, isopentilo, ter.-pentilo, 2-metilbutilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, ciclohex-2-enilo, ciclopentil-metilo, heptilo, bencilo, 2-feniletilo, octilo, bornilo, isobornilo, mentilo, nonilo, decilo, 3-fenil-propilo, 3-fenil-prop-2-enilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo 15 y octadecilo.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los nuevos derivados de ácido pregnan-21-oico de la fórmula general I está caracterizado:

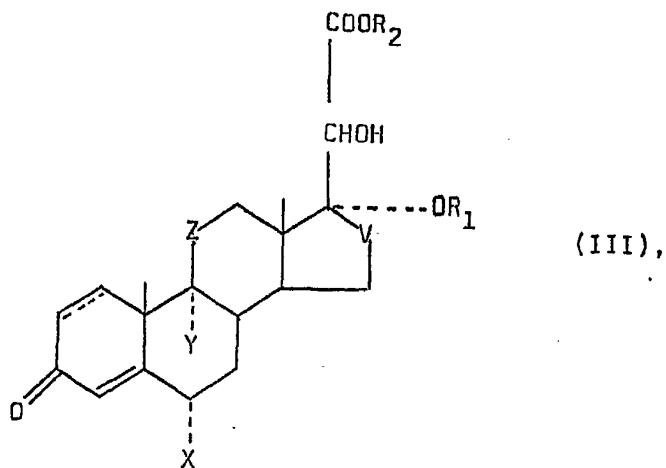
a) porque se oxida con oxígeno del aire y con óxido de manganeso tetravalente un compuesto de la fórmula general II 20



(II),

en donde, X, Y, Z, V y R₁ poseen los mismos significados que en la fórmula I, o los hidratos o hemiacetales de este compuesto, en un alcohol que contiene iones cianuro tamponado a un valor de pH de 4 a 7; o

5 b) porque se oxida un compuesto de la fórmula general III



10

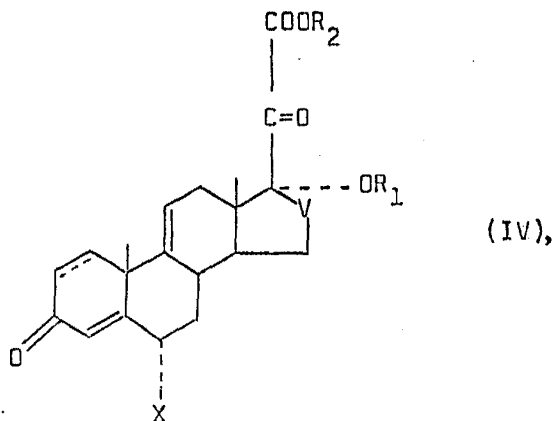
en donde, X, Y, Z, V, R₁ y R₂ poseen los mismos significados que en la fórmula I, en un disolvente inerte, con la cantidad de óxido de manganeso tetravalente o de óxido de plomo tetravalente necesaria para la oxidación; o

15 c) porque para la preparación de derivados de ácido pregnan-21-oico insaturados en la posición 1, de la fórmula general I, se deshidrogena de manera en sí conocida; o

d) porque para la preparación de derivados de ácido pregnan-21-oico de la fórmula general I, en que Y tiene el significado de un átomo de cloro, se hacen reaccionar por adición ácido hipoclororoso, cloro o flúor y cloro, de manera en sí conocida, con el doble enlace $\Delta^{9(11)}$ de un compuesto de la fórmula general

20

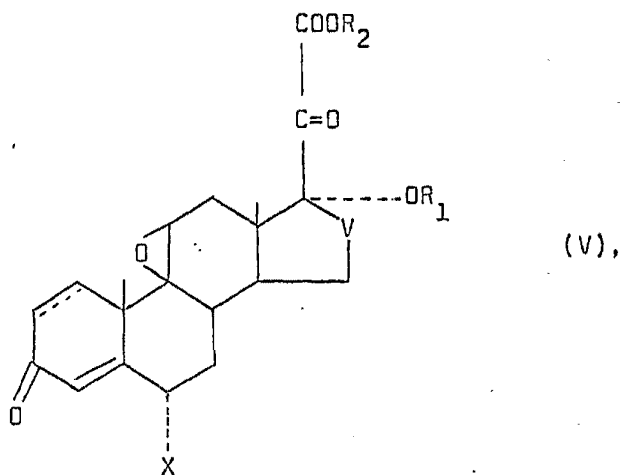
IV



5 en donde, X, V, R₁ y R₂ tienen los mismos significados que en la fórmula I; o

e) porque para la preparación de derivados de ácido pregnan-21-oico en que Y tiene el significado de un átomo de flúor o un átomo de cloro y Z tiene el significado de un grupo β-hidroxi metileno, se abre de manera en sí conocida el anillo epóxido de un compuesto de la fórmula general V

10



15

en donde, X, V, R₁ y R₂ poseen el mismo significado que en la fórmula I, con fluoruro de hidrógeno o con cloruro

de hidrógeno;

y en caso deseado se oxida un grupo hidroxil presente en la posición 11 para formar un grupo ceto, y en caso deseado se hacen reaccionar los ésteres de la fórmula general I en presencia de catalizadores básicos con el alcohol a fin de cuentas deseado, o porque se les saponifica y en caso deseado se les esterifica de nuevo.

En principio es posible preparar los derivados de ácido pregnanoico de la fórmula general I a partir de compuestos de la fórmula general II, haciendo reaccionar a éstos en un alcohol inferior con una cantidad, necesaria para la reacción, de una sal oxidante de un metal pesado, tal como por ejemplo óxido de plata, óxido de plomo tetravalente, minio, óxido de vanadio pentavalente u óxido de manganeso tetravalente activo, pero los rendimientos de producto deseado del procedimiento logrados en esta reacción, son en general extraordinariamente insatisfactorios. De modo sorprendente, se logran rendimientos relativamente buenos de productos del procedimiento si los compuestos de la fórmula general II, o sus hidratos o hemiacetales, son oxidados de acuerdo con la variante de procedimiento a) en un alcohol alifático inferior que contiene iones cianuro, tamponado a un valor de pH de 4 a 7, con oxígeno del aire o con óxido de manganeso tetravalente.

Para el procedimiento de acuerdo con el invento según la variante de procedimiento a) se utiliza óxido de manganeso tetravalente activo, tal como se utiliza usualmente para reacciones de oxidación (L. F. Fieser y M. Fieser, Reagents for

Organic Synthesis (Reactivos para Síntesis Orgánicas); John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, Londres, Sidney 1967, páginas 637 y siguientes).

5 Para esta variante del procedimiento pueden utilizarse en calidad de alcoholes, de modo preferente, alcoholes primarios o secundarios, alifáticos o cicloalifáticos con 1 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, hexanol, ciclohexanol, alcohol isopropílico, butanol, butan-2-ol, pentanol, alcohol bencílico u octanol.

10 Esta reacción se lleva a cabo utilizando iones cianuro en calidad de catalizador. En calidad de reactivos que proporcionan iones cianuro se utilizan de modo preferible cianuros de metal alcalino, tales como cianuro de sodio o cianuro de potasio. De modo preferente se utilizan 0,01 moles a 10 moles y especialmente 0,1 a 1,0 moles de cianuro por cada mol de compuesto II. Si en calidad de reactivos que proporcionan iones cianuro se utilizan cianuros de metales alcalinos, la reacción se lleva a cabo añadiendo a la mezcla de reacción, de modo adicional, también la cantidad de ácidos minerales (tales como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o cloruro de hidrógeno),
15 de ácidos sulfónicos (tales como ácido para-toluensulfónico) o de ácidos carboxílicos (tales como ácido fórmico o ácido acético), que es necesaria para el tamponamiento del cianuro de metal alcalino.

20 El procedimiento de acuerdo con la variante de procedimiento a) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de disolventes apróticos dipolares. Disolventes apróticos dipolares

apropiados son, por ejemplo; dimetilformamida, N-metilacetamida, dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, dimetilsulfona, hexametiltriamida de ácido fósfórico o cianuros de n-alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono en el radical alcoholo, tales como por ejemplo acetonitrilo.

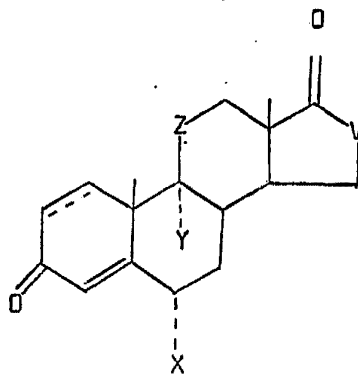
La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando en calidad de disolvente, por cada gramo de compuesto de fórmula II desde 2 ml hasta 200 ml de una mezcla que consta de 5% hasta 50% de alcohol inferior y de 50% hasta 95% de disolvente aprótico dipolar.

La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de reacción entre -20°C y más 100°C y preferiblemente a una temperatura de reacción entre 0°C y $+50^{\circ}\text{C}$. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción y de la selección de los participantes en la reacción; éste es en promedio, en el caso de utilizarse oxígeno del aire, de 5 hasta 120 minutos, y en el caso de utilización de óxido de manganeso tetravalente activo, de 1 a 30 minutos.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados de manera en sí conocida, por ejemplo haciendo reaccionar los correspondientes 21-hidroxiesteroides durante 20 a 120 minutos con acetato de cobre divalente y oxígeno del aire en un alcohol primario inferior con 1 a 4 átomos de carbono a la temperatura ambiente. En esta reacción resultan mezclas de los aldehidos libres y de sus hemiacetales, que pueden ser utilizadas sin purificación adicional como sustancias de partida para el procedimiento según el invento, de acuerdo

do con la variante de procedimiento a).

Los derivados de ácido pregnanoico de la fórmula general I pueden ser preparados en principio a partir de los correspondientes compuestos 20-hidroxiclicos de la fórmula general III, oxidando a éstos de acuerdo con la solicitud de patente española número 400.163 en un disolvente inerte con óxido de manganeso tetravalente o con óxido de plomo tetravalente. No obstante, en la realización de esta reacción es necesario cuidar, mediante un control exacto de las condiciones de reacción, que se consuma sólo la cantidad de agente oxidante que es necesaria para la reacción, ya que los derivados de ácido pregnanoico de la fórmula general I, que se han formado, a diferencia de los derivados de ácido pregnanoico conocidos, son la mayor parte de las veces poco estables en las condiciones de reacción que se utilizan, y pueden ser desdoblados muy fácilmente por oxidación para formar compuestos de la fórmula general VI



(VI),

El procedimiento de acuerdo con la variante b), según el procedimiento del invento, se puede llevar a cabo en los disolventes inertes que son utilizados usualmente en el caso de

oxidaciones en la química de los esteroides. Disolventes apropiados son, por ejemplo: hidrocarburos, tales como ciclohexano, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno o clorobenceno; cetonas, tales como acetona, metilacetona, metilisobutilcetona o acetofenona; o preferiblemente éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, dibutiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter; o bien alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o ter.-butanol. El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo también en mezclas de los disolventes arriba mencionados.

El procedimiento según el invento de acuerdo con la variante b) puede llevarse a cabo utilizando óxido de manganeso tetravalente u óxido de plomo tetravalente. Para esta variante del procedimiento se utiliza de modo preferible óxido de manganeso tetravalente activo, tal como es usual en la química de los esteroides en el caso de reacciones de oxidación.

La realización de la reacción de acuerdo con la variante b) se efectúa de modo preferible a una temperatura de reacción entre 0°C y 50°C.

Con el fin de garantizar que sólo se consuma la cantidad de óxido de manganeso tetravalente o de óxido de plomo tetravalente necesaria para la oxidación, es conveniente en cada caso, en un ensayo previo, tomar muestras de la mezcla de reacción a determinados intervalos cronológicos, investigar a éstas por análisis, por ejemplo por medio de cromatografía en capa delgada, y determinar de este modo el tiempo de reacción

óptimo. El tiempo de reacción óptimo depende en elevado grado de la estructura de los compuestos 20-hidroxiclicos empleados, y normalmente es de 5 a 30 minutos si la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente.

5 Por otro lado, no obstante, también es posible determinar mediante ensayos previos la cantidad de óxido de plomo tetravalente o de óxido de manganeso tetravalente activo que es necesaria para la oxidación.

10 Como sustancias de partida de la fórmula general III se utilizan de modo preferible los compuestos, en los cuales el grupo 20-hidroxi está en posición α . No obstante, normalmente es posible también transformar compuestos 20 β -hidroxílicos de la fórmula general III, con ayuda del procedimiento según el invento, en los derivados de ácido pregnanoico de la fórmula general I.

15 Las sustancias de partida para la variante de procedimiento b) pueden ser preparadas a partir de los correspondientes derivados de 21-hidroxi-20-oxo-pregnano. Para ello, se las disuelve en un alcohol, se mezcla la solución con acetato de cobre divalente y se la agita durante varios días a la temperatura ambiente. Luego la mezcla es mezclada con amoníaco acuoso, es extraída por ejemplo con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua, se la seca y se la concentra en vacío. Se obtiene un producto bruto, que consta de una mezcla de los 20 α -hidroxiesteroides y 20 β -hidroxiesteroides. Esta mezcla puede ser separada por cromatografía o por cristalización fraccionada, o puede ser utilizada sin purificación adicional como sustancia -

20

25

de partida para el procedimiento según el invento de acuerdo con la variante b).

El procedimiento de acuerdo con las variantes c), d) y e) según el invento, así como las reacciones ulteriores que en caso deseado se han de llevar a cabo, pueden efectuarse, por ejemplo, en las condiciones que se describen en la memoria de publicación alemana 22 64 003.

Con ayuda del procedimiento según el invento pueden prepararse, por ejemplo, los siguientes derivados de ácido pregnan-21-oico de la fórmula general I:

- el ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico;
- el ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α ,16 α -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α ,16 α -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α ,16 α -dimetil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;

- el ácido 9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- 5 el ácido 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- 10 el ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-oico;
- 15 el ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- 20 el ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-4-pregnen-21-oico;
- 25 el ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-17 α -hidroxi-3,11,20-trioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;

- el ácido 6 α -flúor-17 α -hidroxi-3,11,20-trioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 17 α -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-
5 1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -fluor-9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-
1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 11 β -flúor-9 α -cloro-17 α -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-
pregnadien-21-oico;
- 10 el ácido 9 α ,11 β -difluor-17 α -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α ,11 β -difluor-9 α -cloro-17 α -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-
1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α ,9 α ,11 β -trifluor-17 α -hidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-
15 1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-
1,4-pregnadien-21-oico; y
- el ácido 6 α -flúor-9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-
1,4-pregnadien-21-oico, y
- 20 además las sales sódicas, los ésteres metílicos, los ésteres etílicos, los ésteres propílicos, los ésteres isopropílicos, los ésteres butílicos, los ésteres pentílicos y los ésteres hexílicos de estos derivados de ácido pregnenoico; y además
- el ácido 11 β -hidroxi-17 α -acetiloxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico;
- 25 el ácido 11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico;
- el ácido 11 β -hidroxi-17 α -acetiloxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;

- el ácido 11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -acetiloxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- 5 el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -butiril-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -acetiloxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propionil-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- 10 el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -acetiloxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- 15 el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -acetiloxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- 20 el ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 17 α -acetiloxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico;
- el ácido 17 α -acetiloxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- 25 el ácido 17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico;
- el ácido 17 α -acetiloxi-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-oico; y
- el ácido 17 α -butiriloxi-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-oico,

así como los ésteres metílicos, etílicos, aminoetílicos, 2-metoxietílicos, propílicos, propenílicos, 3-Hidroxi-propílicos, isopropílicos, butílicos, isobutílicos, sec.-butílicos, ter.-butílicos, amílicos, isoamílicos, 2-metilbutílicos, ciclopentílicos, hexílicos, ciclohexílicos, heptílicos, bencílicos, mentílicos, octílicos y decílicos de estos ácidos.

Los nuevos derivados de ácido pregnan-21-oico de la fórmula general I son sustancias farmacológicamente activas, que se caracterizan especialmente por el hecho de que, en el caso de administración por vía tópica, poseen una actividad antiinflamatoria pronunciada, mientras que son prácticamente inactivos por vía sistémica. Además de ello, estos compuestos se caracterizan con frecuencia por un comienzo rápido del efecto, por una elevada intensidad de efecto y por una larga duración de dicho efecto, tienen una resorbibilidad favorable y una estabilidad relativamente buena en preparados galénicos.

Los nuevos compuestos son apropiados, en combinación con los agentes excipientes usuales en la farmacia galénica, para el tratamiento por vía local de dermatitis por contacto, de excemas de los más diferentes tipos, de neurodermatosis, de eritrodermias, de quemaduras, de Pruritus vulvae et ani, de Rosacea, de Eritematodes cutaneus, de Psoriasis, de Lichen ruber planus et verrucosus, y de enfermedades cutáneas similares.

La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de modo usual transformando las sustancias activas, con aditivos apropiados, en la forma de administración deseada, tal como por ejemplo: soluciones, lociones, pomadas, cremas o emplas

tos. En los medicamentos formulados de este modo la concentración de sustancia activa depende de la forma de administración. En el caso de lociones y pomadas se utiliza preferiblemente una concentración de sustancia activa de 0,001% hasta 1%.

5 Además de ello, los nuevos compuestos son apropiados, eventualmente en combinación con las sustancias excipientes y sustancias auxiliares usuales, también de buena manera para la preparación de agentes para inhalación.

10 Los siguientes Ejemplos sirven para explicar el invento.

I Síntesis.

EJEMPLO 1

15 a) 5,0 g de $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 500 ml de metanol y son mezclados con una suspensión de 1,25 g de acetato de cobre divalente en 500 ml de metanol. Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente con introducción de aire y se diluye seguidamente con cloruro de metileno. Se lava con solución de cloruro amónico y con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. Se obtienen 5,0 g de $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-al en forma de producto bruto.

20 b) 2,8 g del aldehído obtenido de este modo son disueltos en 90 ml de cloruro de metileno y 50 ml de metanol y son mezclados con 3 ml de ácido acético concentrado y 700 mg de cianuro de potasio. La mezcla de reacción es agitada a la temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación es diluida con cloruro

25

de metileno y lavada con agua. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación. El residuo es -
cromatografiado sobre gel de sílice, recristalizado en
hexano, y se obtienen 433 mg de éster metílico de ácido 11 β ,17 α -
5 dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión
215,5°C.

EJEMPLO 2

a) 5,0 g de 9 α -flúor-11 β ,17 α -21-trihidroxi-16 α -metil-
1,4-pregnadien-3,20-diona son transformados, tal como se descri-
10 be en el Ejemplo 1a, en 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-
16 α -metil-1,4-pregnadien-21-ol.

b) 2,5 g del producto obtenido de este modo son di-
sueltos en 100 ml de metanol. La solución es mezclada con 2,5
ml de ácido acético concentrado y con 400 mg de cianuro de po-
15 tasio, y es agitada con aportación de aire a la temperatura am-
biente durante 25 minutos. Se diluye con cloruro de metileno,
se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra
en vacío. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sí-
lice, es recristalizado en acetona-hexano y se obtienen 719 mg
20 de éster metílico de ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dio-
xo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico, de punto de fusión 19,6°C.

EJEMPLO 3

2,5 g de 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -
metil-1,4-pregnadien-21-ol se disuelven en 100 ml de butanol,
25 se mezclan con 2,5 ml de ácido acético y con 400 mg de cianuro

de potasio, y se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución es diluida con cloruro de metileno, lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice y después de la recristalización en acetona-hexano se obtienen 67 mg de éster butílico de ácido 9α -flúor- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión $172,8^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 4

10 a) 6,0 g de $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona son transformados, tal como se describe en el Ejemplo 1a), en $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-al.

15 b) 5,0 g del producto obtenido de este modo son hechos reaccionar en las condiciones descritas en el Ejemplo 2 b), son cromatografiados y después de la recristalización en acetona-hexano se obtienen 825 mg de éster metílico de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico de punto de fusión $216,6^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 5

20 Una solución de 500 mg de éster metílico de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico en 300 ml de butanol es enfriada a 0°C en una atmósfera de argón y es mezclada con 5 ml de una solución al 1% de ter.-butilato de potasio en butanol. Después de un minuto se acidifica con ácido acético al 1% y se diluye con cloruro de metileno. La solución
25 es lavada con agua hasta neutralidad, es secada sobre sulfato

de sodio y concentrada en vacío. El producto bruto es recristalizado en acetona-hexano y se obtienen 400 mg de éster butílico de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión $153,1^{\circ}\text{C}$.

5 EJEMPLO 6

300 mg de éster metílico de ácido 9α -flúor- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico son transesterificados en las condiciones que se describen en el Ejemplo 4. Se obtienen 121 mg de éster butílico de ácido 9α -flúor- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión $164,5^{\circ}\text{C}$.

10 EJEMPLO 7

500 mg de éster metílico de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico son transformados en el éster butílico, tal como se describe en el Ejemplo 4. Después de la recristalización en cloruro de metileno-diisopropiléter se obtienen 133 mg de éster butílico de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico de punto de fusión $119,5^{\circ}\text{C}$.

15 EJEMPLO 8

20 250 mg de éster metílico de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico son disueltos en 50 ml de metanol, que contiene aproximadamente 10% de agua. Excluyendo el oxígeno se mezcla la solución con 0,5 ml de lejía de sosa 2 N, después de 30 minutos se diluye con agua y se extrae con cloruro

de metileno. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico y a continuación es extraída con dietiléter. El extracto en éter es secado y evaporado en vacío, el residuo es recristalizado en cloruro de metileno-diisopropiléter, y se obtienen 102 mg de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico de punto de fusión $238,5^{\circ}\text{C}$ (con descomposición).

EJEMPLO 9

300 mg de éster metílico de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico se disuelven en 45 ml de acetona. La solución es enfriada a 0°C , y mezclada con 0,45 ml de una solución que contiene 267 mg de óxido de cromo hexavalente y 0,23 ml de ácido sulfúrico concentrado por cada ml. Después de 5 minutos se incorpora con agitación en hielo/agua y se separa por filtración el precipitado resultante. El producto es secado, recristalizado en acetona-hexano y se obtienen 232 mg de éster metílico de ácido 17α -hidroxi-3,11,20-trioxo-4-pregnen-21-oico de punto de fusión $229,7^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 10

En las condiciones que se indican en el Ejemplo 1, se transforman 500 mg de $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi- 16α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster metílico de ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 11

En las condiciones que se indican en los Ejemplos 1a

y 3 se hace reaccionar 1,0 g de 9α -flúor- 11β , 17α , 21 -trihidroxi- 16β -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona y después de la recristalización en éter-bencina se obtienen 440 mg de éster butílico de ácido 9α -flúor- 11β , 17α -dihidroxi-3,20-dioxo- 16β -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión $186,0^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 12

En las condiciones que se mencionan en el Ejemplo 1 se hacen reaccionar 300 mg de 11β , 17α , 21 -trihidroxi- 6α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona y se obtienen 80 mg de éster metílico de ácido 11β , 17α -dihidroxi-3,20-dioxo- 6α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 13

En las condiciones que se indican en el Ejemplo 1 se transforman 500 mg de 9α -cloro- 11β , 17α , 21 -trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona y se obtienen 138 mg de éster metílico de ácido 9α -cloro- 11β , 17α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 14

En las condiciones que se describen en el Ejemplo 1 se hacen reaccionar 750 mg de 11β , 17α , 21 -trihidroxi- 16 -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona y después de la recristalización en éter-diisopropiléter se obtienen 210 mg de éster metílico de ácido 11β , 17α -dihidroxi-3,20-dioxo- 16 -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 179°C .

EJEMPLO 15

a) 20,0 g de $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 1 litro de metanol. La solución es mezclada con 10 g de acetato de cobre divalente y es dejada reposar durante 4 semanas con aportación de aire. Después de ello el metanol se elimina ampliamente en vacío, el residuo se mezcla con solución al 10% de hidróxido de amonio y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica es lavada varias veces con agua, secada y concentrada. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y, después de la recristalización en acetona-hexano, se obtienen 2,40 g de éster metílico de ácido $11\beta,17\alpha,20\zeta$ -trihidroxi-3-oxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión $254,0^{\circ}\text{C}$.

b) 500 mg de éster metílico de ácido $11\beta,17\alpha,20\zeta$ -trihidroxi-3-oxo-1,4-pregnadien-21-oico se disuelven en 100 ml de dioxano, y se mezclan con 25 g de óxido de manganeso tetravalente activado. Se agita durante 7 minutos a la temperatura ambiente, se separa por filtración el óxido de manganeso tetravalente y se concentra en vacío el producto filtrado. El residuo es recristalizado en acetona-hexano y se obtienen 218 mg de éster metílico de ácido $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión $206,9^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 16

a) 20,0 g de 9α -flúor- $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxi- 16α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar en 500 ml de butanol con 10 g de acetato de cobre divalente, tal como se describe en el Ejemplo 15. El producto bruto es cromatografiado y después de la recristalización en acetona-hexano se obtienen 1,97 g

de éster butílico de ácido 9α -flúor- 11β , 17α , 20α -trihidroxi- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión $203,9^{\circ}\text{C}$.

b) Una solución de 500 mg de éster butílico de ácido 9α -flúor- 11β , 17α , 20α -trihidroxi- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico en 100 ml de dioxano se mezcla con 5 g de óxido de manganeso tetravalente y se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se separa por filtración del dióxido de manganeso, se evapora el disolvente y se recristaliza en acetona-hexano. Se obtienen 192 mg de éster butílico de ácido 9α -flúor- 11β , 17α -dihidroxi-3,20-dioxo- 16α -metil-1,4-pregnadien-21-oico de punto de fusión 171°C .

EJEMPLO 17

En las condiciones que se describen en el Ejemplo 1 se hacen reaccionar 5,0 g de 9α -flúor- 11β , 17α , 21 -trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona. Se obtienen 688 mg de éster metílico de ácido 9α -flúor- 11β , 17α -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico de punto de fusión $228,3^{\circ}\text{C}$ (en acetona-hexano).

EJEMPLO 18

En las condiciones que se indican en el Ejemplo 5 se hacen reaccionar 800 mg de éster metílico de ácido 9α -flúor- 11β , 17α -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico. Se obtienen 407 g de éster butílico de ácido 9α -flúor- 11β , 17α -dihidroxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico de punto de fusión $139,7^{\circ}\text{C}$ (en acetona-hexano).

EJEMPLO 19

a) 4,0 g de 11β , 17α , 21 -trihidroxi- 6α -metil-1,4-pregna-

dien-3,20-diona son disueltos en 300 ml de metanol, son mezclados con 1,5 g de acetato de cobre divalente y son agitados durante dos horas, haciendo pasar aire a su través. La mezcla de reacción es mezclada con cloruro de metileno, lavada con solución diluida de cloruro de amonio y con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío a 30°C. Se obtienen 4,7 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-al en forma de producto bruto.

b) 1,0 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-al son disueltos bajo nitrógeno en 25 ml de acetonitrilo anhidro. La solución es mezclada con 8 ml de etanol absoluto, 1,6 ml de ácido acético concentrado, 2 g de óxido de manganeso tetraivalente activo, así como 350 mg de cianuro de potasio. Se agite a la temperatura ambiente durante 4 minutos y seguidamente se separa por filtración del dióxido de manganeso. El producto filtrado es diluido con cloroformo, lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y concentrado en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. Con 35-60% de acetato de etilo-hexano se obtienen, después de la recristalización en éter/hexano, 490 mg de éster etílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 205,7°C.

EJEMPLO 20

1,5 g de un 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-al son disueltos bajo nitrógeno en 10 ml de metanol anhidro y 35 ml de dimetilformamida. Se mezcla con 2,5 ml de ácido acético concentrado, 3 g de óxido de manganeso tetravalen-

te activo y 530 mg de cianuro de potasio y se agita durante 4 minutos a la temperatura ambiente. Se somete a tratamiento y se cromatografía tal como se describe en el Ejemplo 19b. Rendimiento: 415 mg de éster metílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 152,4°C.

EJEMPLO 21

1,3 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-al son hechos reaccionar en 25 ml de sulfolano con 8 ml de propanol, 1,6 ml de ácido acético, 2 g de óxido de manganeso tetravalente y 350 mg de cianuro de potasio, de manera análoga al Ejemplo 19b. Rendimiento: 225 mg de éster propílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 200,0°C (en éter/hexano).

EJEMPLO 22

1,0 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-al son hechos reaccionar en 25 ml de N-metilpirrolidona con 8 ml de butenol, 1,6 ml de ácido acético, 2 g de óxido de manganeso tetravalente así como 350 mg de cianuro de potasio, de modo análogo al ejemplo 19b. Rendimiento: 487 mg de éster butílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 189,1°C (en éter/hexano).

EJEMPLO 23

a) Una solución de 2,5 g de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona en 150 ml de metanol es mez-

clada con 1,07 g de acetato de cobre divalente y es agitada durante 2,5 horas a la temperatura ambiente haciendo pasar aire a su través. A continuación la solución es diluida con cloruro de metileno, lavada con solución de cloruro de amonio y con agua, secada y concentrada por evaporación. El residuo consta de 2,3 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-al amorfo.

b) Una solución de 1,0 g del aldehído obtenido de este modo en 25 ml de acetonitrilo y 8 ml de butanol, es mezclada con 1,6 ml de ácido acético concentrado, 2 g de óxido de manganeso tetraivalente activo y 350 mg de cianuro de potasio, y es agitada durante 5 minutos a la temperatura ambiente. El dióxido de manganeso es eliminado por filtración, el producto filtrado es diluido con cloroformo y lavado con agua. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío a 50°C. El residuo de 1,05 g es cromatografiado sobre gel de sílice. Con 45-50% de acetato de etilo/hexano se obtienen, después de la recristalización en éter/diisopropiléter, 284 mg de éster butílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 178,7°C.

EJEMPLO 24

En las condiciones que se describen en el Ejemplo 23b, pero en presencia de propanol en lugar de butanol, se obtienen, a partir de 1,0 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-al, 286 mg de éster propílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 166,4°C (en éter/diisopropiléter).

EJEMPLO 25

Una solución de 1,0 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-al en 8 ml de etanol y 25 ml de hexa metiltriamida de ácido fosfórico se mezcla con 1,6 ml de ácido acético concentrado, 2 g de óxido de manganeso tetravalente, así como 350 mg de cianuro de potasio, y se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente. El producto, tal como se describe en el Ejemplo 23b, es aislado, cromatografiado y recristalizado en acetona-hexano. Se obtienen 400 mg de éster etílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 156,7°C.

EJEMPLO 26

Una solución de 1,7 g de 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-al en 12 ml de metanol y 35 ml de dimetilsulfóxido se mezcla con 2,4 ml de ácido acético, 4,5 g de óxido de manganeso tetravalente, así como 530 mg de cianuro de potasio, y se agita durante 3 minutos a la temperatura ambiente. El producto de reacción, tal como se describe en el Ejemplo 23b, es aislado, cromatografiado y recristalizado en éter/diisopropiléter. Rendimiento: 490 mg de éster metílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16-metilen-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión: 181,4°C.

EJEMPLO 27

De modo análogo al Ejemplo 19, pero con metanol en lugar de etanol, se prepara éster metílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -

dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 182,6°C.

EJEMPLO 28

5 De modo análogo al Ejemplo 19 se prepara éster etílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 140,5°C.

EJEMPLO 29

10 De modo análogo al Ejemplo 19, pero con propanol en lugar de etanol, se prepara éster propílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 134,3°C.

EJEMPLO 30

15 De modo análogo al Ejemplo 19, pero con butanol en lugar de etanol, se prepara éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 169,6°C.

EJEMPLO 31

20 De modo análogo al Ejemplo 19, se prepara éster etílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico. Punto de fusión 238,5°C.

EJEMPLO 32

De modo análogo al Ejemplo 19, pero con butanol en lu

gar de etanol, se prepara éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadién-21-oico. Punto de fusión 193,4°C.

EJEMPLO 33

5 De modo análogo al Ejemplo 19, se prepara éster etílico de ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadién-21-oico. Punto de fusión 184,2°C.

EJEMPLO 34

10 De modo análogo al Ejemplo 19, pero con alcohol isopropílico en lugar de etanol, se prepara éster isopropílico de ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadién-21-oico. Punto de fusión 174,7°C.

EJEMPLO 35

15 De modo análogo al Ejemplo 19, pero con pentanol en lugar de etanol, se prepara éster pentílico de ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadién-21-oico. Punto de fusión 165,5°C.

EJEMPLO 36

20 De modo análogo al Ejemplo 19, se prepara éster etílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadién-21-oico. Punto de fusión 225,9°C.

EJEMPLO 37

a) 2,0 g de 11 β ,21-dihidroxi-17 α -butiriloxi-4-pregnen-

3,20-diona son disueltos en 150 ml de metanol y mezclados con 1,2 g de acetato de cobre divalente. La solución es agitada durante 2 horas haciendo pasar aire a su través. La mezcla de reacción es diluida con cloruro de metileno, lavada con solución de cloruro de amonio y con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío a 30°C. Se obtienen 2,17 g de 11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-al en forma de producto bruto.

b) 1,0 g de 11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-al son disueltos bajo nitrógeno en 5 ml de metanol absoluto y 30 ml de acetonitrilo. A esta solución se añaden 1,6 ml de ácido acético concentrado, 2 g de óxido de manganeso tetraavalente así como 350 mg de cianuro de potasio y se hace reaccionar a la temperatura ambiente durante 8 minutos. El dióxido de manganeso es separado por filtración, el producto filtrado es diluido con cloroformo, lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente se obtienen 1,25 g de un aceite, que es cromatografiado sobre gel de sílice. Con 40-45% de acetato de etilo/hexano se obtienen, después de la recristalización en éter/éter de petróleo, 360 mg de éster metílico de ácido 11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico. Punto de fusión 197,7°C.

EJEMPLO 38

1,0 g de 11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-al son hechos reaccionar en 25 ml de acetonitrilo con 8

ml de butanol, 1,6 ml de ácido acético concentrado, 3 g de óxi-
do de manganeso tetravalente y 350 mg de cianuro de potasio. Des-
pués de 10 minutos el producto de reacción es aislado y cromato-
grafiado, del modo que se describe en el Ejemplo. Después de la
5 recristalización en éter/éter de petróleo se obtienen 340 mg de
éster butílico de ácido 11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-
4-pregnen-21-oico. Punto de fusión 111,7°C.

EJEMPLO 39

a) Una solución de 6,0 g de 21-hidroxi-17 α -acetoxi-4-
10 pregnen-3,20-diona en 300 ml de metanol es mezclada con 2,7 g
de acetato de cobre divalente y es agitada durante una hora a
la temperatura ambiente con insuflación de aire. Se diluye con
cloruro de metileno, se lava con solución de cloruro de amonio
y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en va-
15 cío. El rendimiento es de 6,7 g de 17 α -acetoxi-3,20-dioxo-4-preg-
nen-21-al como producto bruto.

b) 2,6 g de 17 α -acetoxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-al
son disueltos en 21 ml de butanol y 65 ml de dimetilformamida.
A continuación la solución es mezclada con 4,2 ml de ácido acé-
20 tico concentrado, 7,8 g de óxido de manganeso tetravalente acti-
vo y 915 mg de cianuro de potasio y es agitada intensamente a
la temperatura ambiente durante 10 minutos. El óxido de mangane-
so tetravalente es eliminado por filtración, el producto filtra-
do es diluido con cloroformo, lavado con agua y secado con sul-
25 fato de sodio. El disolvente es evaporado y el residuo es cromato-
grafiado. Con 13-19% de acetato de etilo/hexano se obtienen -

557 g de un aceite, que cristaliza en éter/éter de petróleo.

Rendimiento: 275 mg de éster butílico de ácido 17α -acetoxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico. Punto de fusión $139,5^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 40

5 4,0 g de 17α -acetoxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-al son
agitados a la temperatura ambiente durante 5 minutos en 100 ml
de N-metilpirrolidona con 32 ml de metanol, 6,4 ml de ácido acé-
tico concentrado, 12 g de óxido de manganeso tetravalente y 1,4 g
de cianuro de potasio. Después de ello, el producto de reacción
10 es aislado del modo que se describe en el Ejemplo 39b. Después
de la recristalización en acetona/éter de petróleo se obtienen
1,98 g de éster metílico de ácido 17α -acetoxi-3,20-dioxo-4-preg-
nen-21-oico. Punto de fusión $190,3^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 41

15 De modo análogo al Ejemplo 37, pero con butanol en lu-
gar de metanol, se transforma $11\beta,21$ -dihidroxi- 17α -propioniloxi-
 $1,4$ -pregnadien-3,20-diona en éster butílico de ácido 11β -hidroxi-
 17α -propioniloxi-3,20-dioxo- $1,4$ -pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 42

20 De modo análogo al Ejemplo 37, pero con etanol en lu-
gar de metanol, se transforma $11\beta,21$ -dihidroxi- 17α -propioniloxi-
 $1,4$ -pregnadien-3,20-diona en éster etílico de ácido 11β -hidroxi-
 17α -propioniloxi-3,20-dioxo- $1,4$ -pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 43

En las condiciones indicadas en el Ejemplo 39, pero con alcohol isopropílico en lugar de butanol, se transforma 9 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -acetoxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster isopropílico de ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -acetoxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 44

En las condiciones indicadas en el Ejemplo 39, se transforma 9 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-16 β -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster butílico de ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 45

En las condiciones descritas en el Ejemplo 37, se transforma 9 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -benzoiloxi-16 β -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster metílico de ácido 9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -benzoiloxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 46

En las condiciones indicadas en el Ejemplo 37, pero con pentanol en lugar de metanol, se transforma 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -butiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster pentílico de ácido 6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 47

En las condiciones indicadas en el Ejemplo 37, se transforma 11 β ,21-dihidroxi-17 α -acetoxi-6 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster metílico de ácido 11 β -hidroxi-17 α -acetoxi-3,20-dioxo-6 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 48

En las condiciones indicadas en el Ejemplo 39 se transforma 6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-17 α -acetoxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster butílico de ácido 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -acetoxi-3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 49

En las condiciones descritas en el Ejemplo 37, pero con propanol en lugar de metanol, se transforma 9 α ,11 β -dicloro-21-hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster propílico de ácido 9 α ,11 β -dicloro-17 α -propioniloxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 50

En las condiciones descritas en el Ejemplo 39, pero con etanol en lugar de butanol, se transforma 21-hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,11,20-triona en éster etílico de ácido 17 α -propioniloxi-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-oico.

EJEMPLO 51

En las condiciones descritas en el Ejemplo 39, se transforma 21-hidroxi-11 β ,17 α -diacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en éster butílico de ácido 11 β ,17 α -diacetoxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico.

II. Preparados farmacéuticos

EJEMPLO 1

Composición para una pomada:

- 0,01 % de éster butílico de ácido 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-
3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico,
2,50 % de hexaclorofenato de Allercur, reducido a tamaño de micras, tamaño de partículas aproximadamente 8 μ (Allercur= marca comercial registrada para 1-para-clorobencil-2-pirolidil-metil-bencimidazol),
6,00 % de Hostaphat KW 340^(R) (éster terciario de ácido orto-fosfórico y alcohol graso-tetraglicoléter),
0,10 % de ácido sórbico
10,00 % de aceite neutro (Migloyol 812^(R)),
3,50 % de alcohol estearílico
1,50 % de grasa de lana, anhidra DAB 6
76,39 % de agua desalinizada

EJEMPLO 2

Composición para una pomada:

0,01 g de éster butílico de ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-

- 3,20-dioxo-16 α -metil-1,4-pregnadien-21-oico,
- 5,00 g de cera blanca DAB 6
- 5,00 g de grasa de lana, anhidra DAB 6
- 20,00 g de vaselina, blanca DAB 6
- 5 25,00 g de Amphocerin K "Dehydag"
- 14,97 g de aceite de parafina, líquido DAB 6
- 30,00 g de agua, desalinizada
- 0,02 g de aceite de perfume Crematest N^o 6580 "Dragee"

EJEMPLO 3

- 10 Composición para gotas oculares (oleosas):
- 100 mg de éster butílico de ácido 11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 100 ml de aceite de ricino.

- 15 La solución es filtrada de modo estéril, después de haber añadido 200 mg de cloramfenicol (u otro agente bacteriostático), y es envasada de modo aséptico.

EJEMPLO 4

- 20 Composición para gotas para los oídos:
- 100 mg de ester propílico de ácido 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20-dioxo-16 β -metil-1,4-pregnadien-21-oico son disueltos en 1,2-propilén-glicol/alcohol etílico (9:1). Luego, a la solución completada hasta 100 ml, se agregan 200 mg de cloramfenicol.

EJEMPLO 5

- 25 Preparación de un agente para inhalación:

1,000 g de éster butílico de ácido 11 β -hidroxi-17 α -butiriloxi-3,20-dioxo-4-pregnen-21-oico reducido a tamaño de micras (tamaño medio de granos: menos de 7 μ) y 39,000 gramos de lactosa molida son mezclados. Porciones de 40 mg de la mezcla son envasadas en cápsulas enchufables.

El agente para inhalación, después de la apertura de la cápsula, puede ser aplicado mediante inspiración, preferiblemente mediante inhalación, o se utiliza para la administración del agente para inhalación un Spinhaler[®].

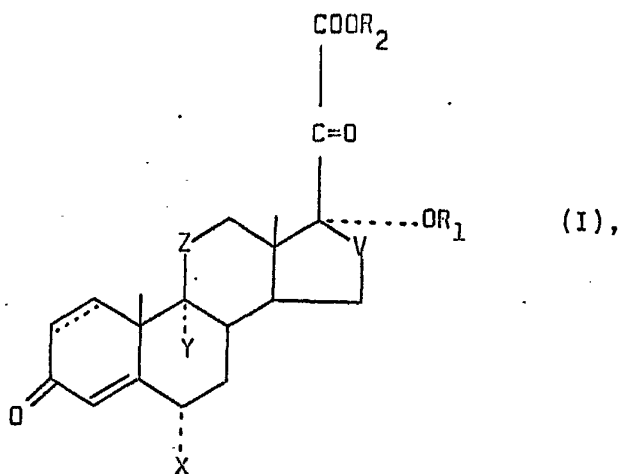
10

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

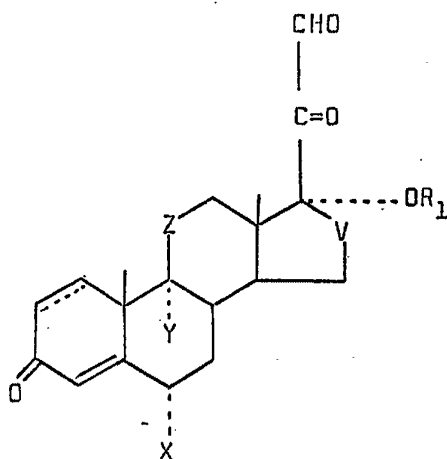
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido pregnan-21-oico de la fórmula general I

15



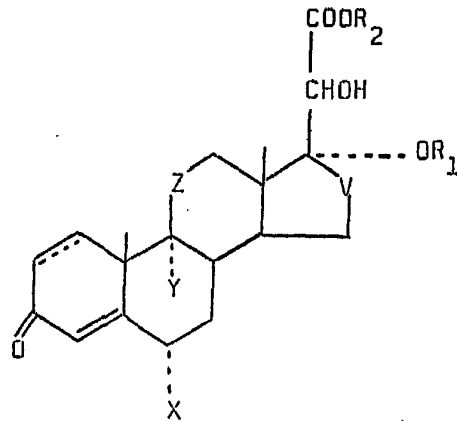
en donde X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; Y significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro; Z significa un grupo metileno, un gru

po β -hidroximetileno, un grupo β -aciloximetileno, o caso de que Y represente un átomo de cloro, también un grupo β -fluorometileno o un grupo β -clorometileno; V significa un grupo metileno, un grupo etilideno o un grupo vinilideno; R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo; y R_2 significa un átomo de hidrógeno, el catión de una base fisiológicamente compatible o el radical de un alcohol fisiológicamente inocuo, y en donde el enlace significa un enlace simple o un enlace doble, caracterizado porque a) se oxida con oxígeno del aire o con óxido de manganeso tetravalente un compuesto de la fórmula general II



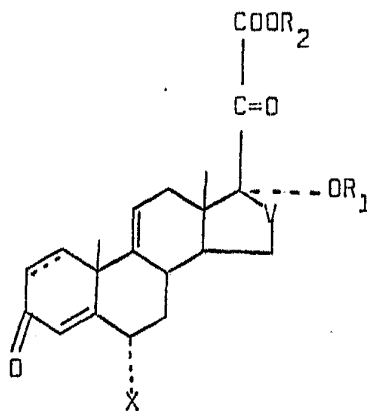
(II),

en donde, X, Y, Z, V y R_1 poseen los mismos significados que en la fórmula I, o los hidratos o hemiacetales de este compuesto, en un alcohol que contiene iones cianuro, tamponado a un valor de pH de 4 a 7; o b) porque se oxida, con la cantidad necesaria para la oxidación de óxido de manganeso tetravalente o de óxido de plomo tetravalente, un compuesto de la fórmula general III



(III),

5 en donde, X, Y, Z, V, R₁ y R₂ poseen los mismos signi-
ficados que en la fórmula I, en un disolvente inerte; o c) por
que para la preparación de derivados de ácido pregnan-21-oico
insaturados en la posición 1, de la fórmula general I, se des-
hidrogena o d) porque para la preparación de derivados de áci-
do pregnan-21-oico de la fórmula general I, en que Y tiene el
10 significado de un átomo de cloro, se hace reaccionar por adi-
ción ácido hipocloroso, cloro o flúor y cloro con el doble en-
lace $\Delta^{9(11)}$ de un compuesto de la fórmula general IV



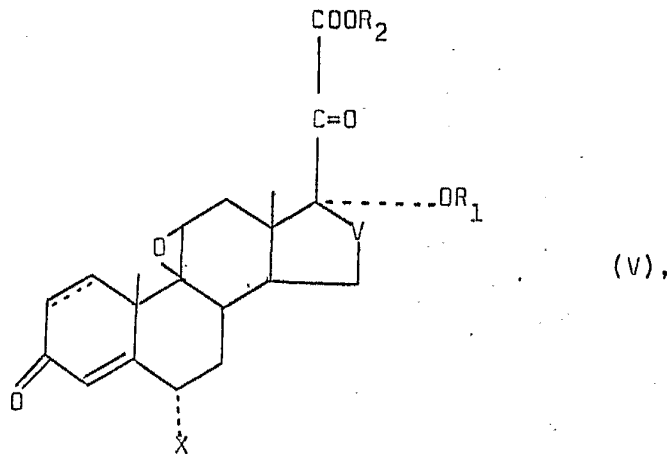
(IV),

15

en donde, X, V, R₁ y R₂ poseen los mismos significados

que en la fórmula I; o e) porque para la preparación de derivados de ácido pregnan-21-oico en que Y tiene el significado de un átomo de flúor o un átomo de cloro y Z tiene el significado de un grupo β -hidroximetileno, se abre el anillo epóxido de un compuesto de la fórmula general V

5



10

en donde, X, V, R₁ y R₂ poseen los mismos significados que en la fórmula I, con fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, y en caso deseado se oxida un grupo hidroxilo presente en la posición 11 para formar el grupo ceto, y en caso deseado se hacen reaccionar los ésteres de la fórmula general I en presencia de catalizadores básicos con el alcohol a fin de cuen-
15 tas deseado, o porque se les saponifica y en caso deseado se les esterifica de nuevo.

15

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO PREGNAN-21-OICO".

20

Tal como se describe y reivindica en la presente Me-

moría Descriptiva, que consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 DIC. 1974

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.

