

443 009

443009

PATENTE DE INVENCION

3. ~~1911~~ ~~Spain~~ ~~1911~~

Int. Cl.: C07J//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

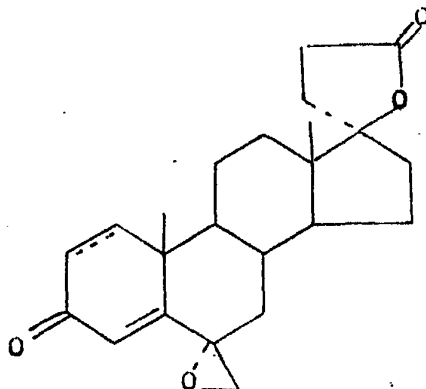
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR GAMMA-LACTONA DE ACIDO
(6S)-17'-HIDROXI-3'-OXOESPIRO[OXIRANO-2,6'-/17ALFA]-
PREG/4/ENO/-21'-CARBOXILICO.

Solicitante: G.D.SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente
en P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

Esta invención se relaciona con un procedi-
miento para preparar gamma-lactona de ácido (6S)-17'-hidroxi-
3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-/17alfa]preg/4/eno/-21'-carboxí-
lico, el análogo $\Delta^{1,4}$ del mismo. Más particularmente, esta
5 invención proporciona nuevos y útiles compuestos químicos

POOR
QUALITY

de fórmula:



en donde la línea de trazos endocíclica representa insaturación Δ^1 opcional.

5 Los compuestos de la presente invención se preparan calentando gamma-lactona de ácido (6R)-5' alfa, 17'-dihidroxi-3'-oxo-espiro[oxirano-2,6'-[17alfa]pregnano]-21'-carboxílico con silicato de magnesio activado (Florisil) en benceno para inducir deshidratación Δ^4 y dar gamma-lactona
10 de ácido (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]-preg[4/eno]-21'-carboxílico. Tras calentar éste compuesto con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en benceno, se obtiene gamma-lactona de ácido (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]pregna[1,4]dieno]-21'-carboxílico.

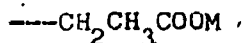
15 La preparación de gamma-lactona de ácido (6R)-5' alfa, 17'-dihidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]-pregnano]-21'-carboxílico, se puede efectuar poniendo en contacto gamma-lactona de ácido 3beta-acetiloxi-5alfa,17-dihidroxi-6-oxo-17alfa-pregnano-21-carboxílico con el complejo formado in situ por calentamiento de zinc activado con dibromometano en tetrahidrofurano bajo nitrógeno, utilizando isopropóxido de aluminio para catalizar la formación del complejo;
20 poniendo en contacto la gamma-lactona de ácido 3beta-acetiloxi-

5 5alfa,17-dihidroxi-6-metileno-17alfa-pregnano-21-carboxílico
resultante con ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano,
con lo cual se obtiene gamma-lactona de ácido (6R)-3'beta-
acetiloxi-5'alfa,17'-dihidroxi-epiro[oxirano-2,6'-/17alfa]-
pregnano/-21'-carboxílico; saponificando el enlace éster me-
diante constacto con hidróxido sódico en metanol acuoso y ul-
terior acidificación con ácido acético diluído; oxidando se-
lectivamente el 3beta-ol en ácido (6R)-3'beta,5'alfa,17'-
trihidroxi-epiro[oxirano-2,6'-/17alfa]-pregnano/-21'-carboxí-
10 lico su gamma-lactona o una mezcla de los dos, por vía del
contacto en acetona con reactivo de Jones preparado disolviendo
10 partes de ácido crómico en 20 partes de agua y añadiendo
a continuación 15 partes de ácido sulfúrico concentrado y 20
partes de agua.

15 Alternativamente, la gamma-lactona de ácido
(6R)-5'alfa,17'-dihidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-/17alfa]-
pregnano/-21'-carboxílico se puede obtener calentando gamma-lac-
tona de ácido 3beta-acetiloxi-5alfa,17-dihidroxi-6-metileno-
17alfa-pregnano-21-carboxílico con bicarbonato potásico en
20 metanol acuoso, para dar gamma-lactona de ácido 3beta,5alfa,17-
trihidroxi-6-metileno-17alfa-pregnano-21-carboxílico, oxidando
el 3beta-ol de la misma con reactivo de Jones en acetona; y
poniendo en contacto la gamma-lactona de ácido 5alfa,17-dihi-
droxi-6-metileno-3-oxo-17alfa-pregnano-21-carboxílico con áci-
25 do 3-cloroperbenzóico en diclorometano.

Los expertos en la técnica reconocerán que
los hidroxiaácidos (y sus sales y ésteres) correspondientes a
las lactonas como las aquí descritas, son normalmente equiva-
lentes a las mismas para las finalidades atribuídas. Entre
30 los ácidos, sales y ésteres indicados en esta invención, se

prefieren aquellos en donde la cadena lateral 17alfa (ó 17'alfa) tiene la fórmula:



5 en la cual M representa hidrógeno, metal alcalino, metal alcalino térreo², amonio o alquilo inferior. Los expertos en la técnica reconocerán que el término "metal alcalinotérreo/2" refleja el hecho de aquellos metales que son divalentes, mientras que los otros sustituyentes representados por M son monovalentes.

10 Existe también equivalencia entre cualquiera de los compuestos contemplados en la invención y un solvato de los mismos en los cuales está presente un disolvente biológicamente insignificante.

15 Las sales de los hidroxiacidos correspondientes a las lactonas aquí descritas, se pueden preparar calentando soluciones alcohólicas de las lactonas con bases adecuadas, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, hidróxido de estroncio e hidróxido de calcio. Los ácidos de la invención se pueden preparar por
20 precipitación de soluciones acuosas de las sales con ácido en exceso. Como excepción a las anteriores preparaciones de sales, las sales de amonio contempladas se pueden obtener mediante contacto prolongado de los ácidos con soluciones alcohólicas saturadas de amoniaco. Los ésteres contemplados se pueden preparar
25 poniendo en contacto las sales alcalinas con bromuros de alquilo inferior en N,N-dimetilformamida conteniendo bicarbonato potásico en exceso.

30 Los compuestos de la presente invención son útiles en virtud de sus valiosas propiedades biológicas. Así, por ejemplo, son bloqueadores de acetato de desoxicorticoste-

rona (DCA), invierten el efecto de DCA sobre sodio y potasio de la orina. Igualmente, son anti-estrogénicos y progestacionales.

5 La capacidad de los presentes compuestos para
invertir los efectos electrolíticos renales de DCA es evidente a partir de los resultados de un ensayo normalizado para esta propiedad, llevado a cabo en ratas sustancialmente como describe C.M. Kagawa en el capítulo 34 del volumen II de "Evaluación of Drug Activities"; "Pharmacometrics" por D.R.
10 Laurence y A.L. Bacharach. a continuación, se ofrecen detalles de tal ensayo:

Un grupo (Grupo I) de 8 ratas macho de Badger Research, cada una de ellas con un peso entre 150 y 200 g, se adrenalectomiza y se mantiene a continuación sobre cubos de azúcar y agua corriente, ad libitum, durante la noche. A
15 continuación, cada animal es sometido a estos tratamientos sucesivos: (a) se inyecta subcutáneamente 0,009 mg de DCA disuelto en 0,1 ml de aceite de maíz; (b) se inyecta subcutáneamente 2,4 mg del compuesto del ensayo disuelto en 0,5 ml
20 de aceite de maíz u otro disolvente fisiológicamente inerte, por ejemplo agua; (c) se inyecta subcutáneamente 2,5 ml de cloruro sódico acuoso al 9 % aproximadamente. Se miden el sodio y potasio de la orina por técnicas normales, sobre muestras de orina recogidas durante las cuatro horas inmediatamente
25 después del tratamiento. Se proporcionan controles mediante un segundo y un tercer grupos de ocho ratas macho, cada uno de ellos, de Badger Research Corp., de 150-200 g de peso cada una, las cuales se tratan simultánea e idénticamente excepto que el el Grupo II, el compuesto del ensayo se sustituye por
30 0,33 mg de espironolactona, mientras que en el Grupo III no se

administra compuesto del ensayo ni espironolactona. El DCA produce retención de sodio (Na), pérdida de potasio (K) y una reducción correspondiente en el logaritmo medio NaX_{10}/K . La espironolactona sirve como un índice de la validez del ensayo, habiéndose demostrado que la dosis de 0,33 mg induce una inversión del 50 % de los efectos del DCA. Hofman et al., Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 476 (1967) y Kagawa en "Endocrinology" 74, 724 (1964), registran un error standard de $\pm 0,084$ por respuesta de cuatro ratas; determinado a partir de un gran número de ensayos y basado en 60° de libertad, para la medida del logaritmo medio de NaX_{10}/K . A partir de esto, se puede calcular que la diferencia significativa mínima ($P < 0,05$) en el logaritmo medio de NaX_{10}/K entre dos grupos de ocho ratas cada uno, es de $\pm 0,168$. En consecuencia, cuando el logaritmo medio de NaX_{10}/K para el grupo I es igual o superior al logaritmo medio para el grupo II, y a su vez este último excede del valor para el grupo III en al menos 0,168 unidades logarítmicas, resultan significativas las inversiones de los efectos electrolíticos renales de DCA con ello representados. Con fines ilustrativos, pero no limitativos, se ha encontrado que la dosis subcutánea eficaz, media, del producto del ejemplo 2 indicado a continuación, en el ensayo realizado sustancialmente como se ha descrito en los párrafos anteriores, es de 0,19 mg.

Los expertos en la técnica reconocerán que las observaciones de actividad en ensayos normalizados con respecto a los efectos biológicos particulares, resultan fundamentales para el desarrollo de nuevas y valiosas drogas, tanto veterinarias como humanas.

Los siguientes ejemplos describen detallada-

mente compuestos ilustrativos de la presente invención y los métodos para su preparación. Será evidente, para aquellas personas expertas en la técnica, que se pueden llevar a cabo muchas modificaciones, tanto de materiales como de métodos, sin desviarse de la finalidad e intención de la invención. En todos los ejemplos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades relativas de materiales en partes en peso, excepto cuando se diga lo contrario.

EJEMPLO 1

A. A una mezcla de 65 partes de zinc en polvo y 145 partes de tetrahidrofurano, al punto de ebullición bajo reflujo, en una atmósfera de nitrógeno, se añaden, con agitación, durante 10 minutos, 35 partes de una solución al 20 % de cloruro de hidrógeno en dioxano, seguido, después de 20 minutos, por 5 partes de isopropóxido de aluminio. Transcurridos unos 5 minutos aproximadamente, se inicia la introducción de 70 partes de dibromometano, siendo tal la velocidad que se requiere, para su término, unas 2,5 horas. Durante toda esta operación se continúa el calentamiento al punto de ebullición bajo reflujo, con agitación, y durante aproximadamente 14 horas después, en cuyo momento se disminuye la temperatura de la mezcla de reacción a -10° y se agitan, durante 10 minutos, 42 partes de gamma-lactona de ácido 3 β -acetiloxi-5alfa, 17-dihidroxi-6-oxo-17alfa-pregnano-21-carboxílico. La mezcla de reacción se calienta entonces a temperatura ambiente durante 1 hora y se mantiene en este valor durante 2 horas más, continuándose la agitación. En este momento, la temperatura de la mezcla de reacción se disminuye de nuevo, esta vez a 5° aproximadamente, a cuya temperatura se añaden lentamente 100 partes de ácido acético acuoso al 50 %, en tanto en cuanto

continúa el desprendimiento de gas y a continuación rápidamente. La temperatura de la mezcla de reacción sube a unos 28° durante esta operación. Los sólidos insolubles se filtran y el filtrado se destila con vapor de agua, vigorosamente, hasta que los sólidos viscosos, que precipitan en el destilado, se convierten en cristalinos. El material cristalino se filtra del destilado caliente, se lava con agua y se seca suficientemente para recibirse en aproximadamente 65 partes de diclorometano. La solución de diclorometano se filtra a través de tierra de diatomeas, la cual se lava entonces con 140 partes de 2-propanona. Se combinan los lavados y filtrados y se destila mientras se añaden lentamente 175 partes de agua. Se presenta la cristalización. Se continúa la destilación durante un corto tiempo a continuación, tras lo cual los cristales se filtran, se lavan bien con acetona acuosa al 50 % y se seca in vacuo a 60°. El producto así aislado es gamma-lactona de ácido 3 β -acetiloxi-5alfa,17-dihidroxi-6-metileno-17 α -pregnano-21-carboxílico.

B. A una solución de 128 partes de gamma-lactona de ácido 3beta-acetiloxi-5alfa,17-dihidroxi-6-metileno-17alfa-pregnano-21-carboxílico, en 875 partes de diclorometano, a -5°, se añaden, con agitación, 77 partes de ácido 3-cloroperbenzóico. La agitación se continúa durante 2 horas mientras se deja subir la temperatura de la mezcla de reacción a unos 20°. Se continúa la agitación a esta temperatura durante media hora, tras lo cual se disminuye de nuevo la temperatura a -5° y se introducen, durante 5 minutos, 65 partes de bisulfito sódico acuoso al 30 %, seguido por 1.450 partes de bicarbonato potásico acuoso al 20 %. A continuación, se separa el diclorometano por destilación en vacío y los sólidos

insolubles se separan del destilado por filtración, se lava consecutivamente con bicarbonato potásico acuoso al 20 % y agua y se seca in vacuo a unos 40°. El producto así aislado es gamma-lactona de ácido (6R)-3'beta-acetiloxi-5'alfa,17'-dihidroxiespiro[oxirano-2,6'-(17alfa)pregnano]-21'-carboxílico.

C. A una mezcla de 117 partes de gamma-lactona de ácido (6R)-3'beta-acetiloxi-5'alfa,17'-dihidroespiro[oxirano-2,6'-(17alfa)pregnano]-21'-carboxílico y 325 partes de metanol, a -5°, se añade, con agitación, una mezcla de 66 partes de hidróxido sódico acuoso al 50 % y 60 partes de metanol. La agitación se continúa mientras se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y durante 2 horas a continuación, en cuyo momento se elimina el metanol por destilación in vacuo a unos 40°. El residuo cristalino se recibe en 1.000 partes de agua. La solución resultante se neutraliza añadiendo lentamente 36 partes de ácido acético glacial. El sólido precipitado se aísla por filtración, se lava con agua y se seca in vacuo a 60°. Este material es una mezcla de ácido (6R)-3'beta,5'alfa,17'-trihidro-oxoespiro[oxirano-2,6'-(17alfa)pregnano]-21'-carboxílico y su gamma-lactona, la cual es separable por adsorción cromatográfica sobre gel de sílice y por empleo de benceno y sus mezclas con cantidades en aumento de acetato de etilo como disolventes de desarrollo.

D. A una suspensión rápidamente agitada de 103 partes de una mezcla de ácido (6R)-3'beta,5'alfa,17'-trihidroxiespiro[oxirano-2,6'-(17alfa)pregnano]-21'-carboxílico y su gamma-lactona en 660 partes de 2-propanona, a -10° se añaden, durante 45 minutos, 170 partes de reactivo de Jones. La mezcla de reacción se calienta a 0° y se mantiene en este valor durante 45 minutos, tras lo cual se introducen 80 partes

de 2-propanol, seguido, 15 minutos más tarde, por 1.600 partes de agua, continuándose durante toda la operación la agitación. Los sólidos insolubles precipitados se filtran, se lavan consecutivamente con agua, bicarbonato potásico acuoso al 5 % y agua y se secan in vacuo a 45°. El producto así aislado es gamma-lactona de ácido (6R)-5'alfa,17'dihidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]pregnano]-21'-carboxílico.

EJEMPLO 2

Una suspensión de 250 partes de silicato de magnesio activado (Florisol) en unas 725 partes de benceno, se agita y destila hasta que es anhidra, tras lo cual se añaden 50 partes de gamma-lactona de ácido (6R)-5'alfa,17'-dihidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]pregnano]-21'-carboxílico. La mezcla resultante se calienta al punto de ebullición bajo reflujo con agitación durante 3,5 horas. En este momento, la mezcla de reacción se enfría a unos 35°, a cuya temperatura se agitan, en la mezcla, unas 675 partes de diclorometano. La agitación se continúa durante 15 minutos más, tras lo cual se filtran los sólidos insolubles y se lavan con diclorometano. Se combinan los lavados y filtrado y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se cristaliza en una mezcla de diclorometano, 2-propanona y agua por el procedimiento descrito en el ejemplo 1A. El sólido incoloro así obtenido es gamma-lactona de ácido (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]pregn[4]eno]-21'-carboxílico que funde a 280-285°.

EJEMPLO 3

Una solución de 2 partes de gamma-lactona de ácido (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]pregn-

[4/eno]-21'-carboxílico y 3 partes de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, en 90 partes de benceno, se calienta al punto de ebullición bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas, tras lo cual se filtra. El filtrado se lava primero con bisulfito sódico acuoso al 10 % y luego con suficiente bicarbonato potásico acuoso al 10 % que contiene una traza de hidróxido sódico para inducir un cambio de color de amarillo intenso a amarillo pálido, tras lo cual se seca sobre sulfato sódico anhidro y por último se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo se cristaliza en una mezcla de diclorometano y metanol para dar gamma-lactona de ácido (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]-pregna/1,4/dieno]-21'-carboxílico.

EJEMPLO 4

A. Una mezcla de 23 partes de gamma-lactona de ácido 3beta-acetiloxi-5alfa17-dihidroxi-6-metileno-17alfapregnano-21-carboxílico, 24 partes de bicarbonato potásico, 180 partes de metanol y 22 partes de agua, se calienta al punto de ebullición bajo reflujo durante 5 horas, se enfría a 30° y se diluye con 36 partes de ácido acético. Se separa el metanol de la solución resultante por destilación bajo vacío. Al destilado se añaden aproximadamente 200 partes de agua y los sólidos solubles, así precipitados, se filtran y se secan suficientemente para recibirse en 120 partes de metanol. A la solución metanólica se añaden unas 5 partes de ácido clorhídrico concentrado, seguido por suficiente agua para inducir la turbidez. Tras reposo, precipita el monohidrato de gamma-lactona de ácido 3beta,5alfa,17-trihidroxi-6-metileno-17alfapregnano-21-carboxílico frío. El producto se aísla por filtración y se seca in vacuo. El agua de cristalización se puede separar por secado en vacío a temperatura elevada.

5 B. La sustitución 103 partes de gamma-lactona de ácido 3beta,5alfa,17-trihidroxi-6-metileno-17alfa-pregnano-21-carboxílico por la gamma-lactona de ácido (6S)-3'beta, 5'alfa,17'-trihidroxi-epiro[oxirano-2,6'-(17alfa)pregnano]-4-21'-carboxílico empleado en el ejemplo 1D, proporciona, por el procedimiento allí detallado, gamma-lactona de ácido 5alfa,17-dihidroxi-6-metileno-3-oxo-17alfa-pregnano-21-carboxílico.

10 C. La sustitución de 112 partes de gamma-lactona de ácido 5alfa,17-dihidroxi-6-metileno-3-oxo-17alfa-pregnano-21-carboxílico por la gamma-lactona de ácido 3beta-acetiloxi-5alfa,17-dihidroxi-6-metileno-17alfa-pregnano-21-carboxílico empleada en el ejemplo 1B, proporciona, por el procedimiento allí detallado, gamma-lactona de ácido (6R)-
15 5'alfa,17'-dihidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-(17alfa)pregnano]-21'-carboxílico.

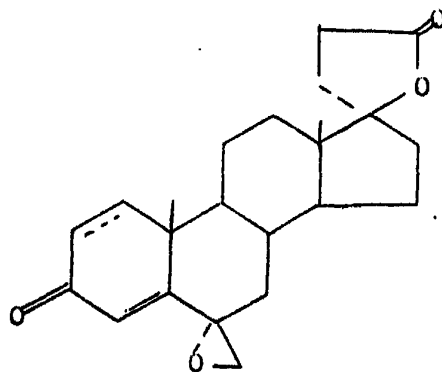
EJEMPLO 5

20 Una mezcla de 37 partes de gamma-lactona de ácido (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-(17alfa)pregn- [4]eno]-21'-carboxílico, 95 partes de hidróxido sódico acuoso al 4 %, 950 partes de agua y 160 partes de 2-propanol, se agita y calienta a unos 60° durante 3 horas, tras lo cual la mezcla se concentra a 1/10 aproximadamente de su volumen original por destilación en vacío. Se añade entonces suficien-
25 te 2-propanona para inducir la separación de un gel, el cual se aísla por filtración, se lava con acetona y se seca in vacuo a 100°. El producto así obtenido es monohidrato de (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-(17alfa)pregn[4]eno]-21'-carboxilato sódico.

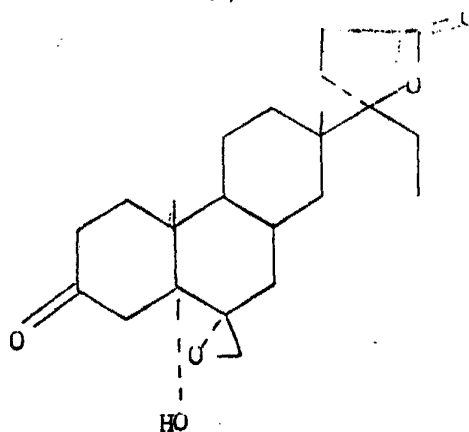
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con el nº 527.523 de 27 de noviembre de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR GAMMA-LACTONA DE ACIDO (6S)-17'-HIDROXI-3'-OXOESPIRO[OXIRANO-2,6'-[17ALFA/PREG[4/ENO]-21'-CARBOXILICO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar gamma-lactona de ácido (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-[17alfa]-preg[4/eno]-21'-carboxílico y su análogo delta 1,4, de fórmula general:



en la que la línea de trazos endocíclica representa una insaturación Δ^1 opcional, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:



5 con un agente deshidratante, en presencia de un disolvente orgánico, con calentamiento; y tratar opcionalmente el compuesto resultante con un agente deshidrogenante si se desea el compuesto con insaturación Δ^1 .

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidratante usado es silicato de magnesio.

10 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidrogenante usado es 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar gamma-lactona de ácido (6S)-5' alfa, 17'-dihidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-(17 alfa)pregnano]-21'-carboxílico con silicato de magnesio.

20 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar gamma-lactona de ácido (6S)-17'-dihidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-(17 alfa)preg[4]eno]-21'-carboxílico con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

6.- Procedimiento para preparar gamma-lactona de ácido (6S)-17'-hidroxi-3'-oxoespiro[oxirano-2,6'-(17 alfa)preg[4]eno]-21'-carboxílico, tal y como queda sustancialmente

descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 NOV. 1975

G.D. SEARLE & CO.
GUSTAVO ACEBU Y MODELL
P. P. Firmador L. Gesta Firmador

5