

209871



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

209871

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE PREGNENOLONA", a favor de la firma italiana FRANCESCO, VISMARA, S. p A., domiciliada en CASATENOVO BRIANZA (Italia), y DROGAS, VACUNAS Y SUEROS, S.A., domiciliada en BARCELONA, Via Layetana, nº 9, de nacionalidad española.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de pregnenolona.

- La transformación del ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17 beta-carboxílico en pregnenolona (Substancia a su vez facilmente transformable en pregesterona según FERNHOLZ: Ber., 67,2027, 1934; BUTENANDT & WESTPHAL: Ber., 67, 2085, 1934, y BUTENANDT: Ber. 69,443,1936) fué descrita por WETTSTEIN (Hel., 23,1373,1940) sin dar indicación del rendimiento. Según el procedimiento seguido por este autor se pasa a través del cloruro del mismo ácido y se sigue después la síntesis malónica, transformando así el grupo COOH en CO-OH₃. Durante los últimos pasos de esta transformación que consisten en una saponificación alcalina seguida de una decarboxilación en medio ácido, también el grupo acetílico presente en la posición 3 se hidroliza obteniéndose el deseado delta5-pregnen-3beta-ol-20-ona, llamado comunmente pregnenolona.

209871

18 JUN



Otro procedimiento, apenas descrito sumariamente en la Patente Francesa nº 820.537, permitiría obtener, con rendimientos no muy satisfactorios, la "3-acetoxipregnenolona (20)" (se trata evidentemente de la 3-acetoxi-delta5-pregnen-20-ona, comunmente llamado acetyl-pregnenolona p.f. 146-147° C), partiendo del ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17beta-carboxílico ("3-acetoxi-eticolenilcarboxílico"). En la citada Patente se indica brevemente -sin descripción del método operatorio y sin indicación de alguna de las características de los productos intermedios- que el ácido en cuestión es transformable, a través del cloruro y de la amida- en el nitrilo 3-acetoxieticolénico, o bien, a través del cloruro simplemente, en la dietilamida correspondiente; de estos dos productos, nitrilo y dietilamida del ácido 3-acetoxi-eticolénico para los cuales no se indica en la Patente ninguna característica física ni química, viene después descrita la transformación, mediante la reacción de GRIGNARD con yoduro de metil-magnesio en 3-acetoxi-pregnenolona.

Debe por ello deducirse que en el procedimiento descrito en la citada patente francesa se tenga un desarrollo por lo menos parcialmente anómalo de la reacción de GRIGNARD, en el sentido de que mientras se consigue la normal transformación en grupo CO-CH₃, de los grupos CN ó CO-N(C₂H₅)₂ en posición 17, se deja inalterado el grupo acetoxi en posición 3 (el desarrollo normal de la reacción de GRIGNARD de este tipo implica, de hecho, ordinariamente la desacetilación asimismo de las funciones oxidrílicas acetiladas presentes, consecuentemente a la acción bien conocida de los reactivos de GRIGNARD sobre la función "éster").

Se ha encontrado que se puede lograr un desarrollo normal de la reacción de GRIGNARD, con la ventaja de obtener directamente y con óptimo rendimiento la pregnenolona (en lugar de la acetyl-pregnenolona, que en todo caso debe ser sucesivamente de-

20 9871



sacetilada), haciendo reaccionar un exceso de un reactivo de GRIGNARD adecuado, por ejemplo yoduro o bromuro de metil-magnesio sobre la amida del ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17beta-carboxílico.

5. Por consiguiente la presente invención se refiere a la preparación de la amida del ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17beta-carboxílico, no descrita todavía en la literatura química, y su directa transformación en pregnenolona mediante los reactivos halógeno-magnesianos que contienen como radical alquílico un grupo metílico.
- 10.

Para ilustrar la presente invención se describe a continuación un ejemplo de técnica operatoria para la realización del procedimiento.

EJEMPLO

15. En un matraz de vidrio de un litro de capacidad provisto de tubo de comunicación con el exterior con protección de cloruro de calcio, provisto de agitador, montado sobre válvula de retención, sumergido en baño de mezcla salina, se introducen 20 gramos de ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17beta-carboxílico perfectamente seco y 200 cc. de cloruro de metileno; se lleva la temperatura inferior a 0°C. y manteniéndola se añaden gota a gota con buena agitación, 80 cc. de cloruro de tionilo purísimo, recientemente destilado. Se deja durante 12 horas con agitación.
20. De la solución obtenida se destilan sucesivamente al vacío y a temperatura inferior a 25°C., el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo. Las últimas trazas de este reactivo se eliminan tratando repetidamente el residuo con pequeñas cantidades de bencol y destilando cada vez el nuevo disolvente bajo vacío.
- 25.

30. El residuo sólido así obtenido se trata con 120 cc. de amoníaco concentrado previamente enfriado y la mezcla se lleva

209871



a un pequeño molino de bolas de porcelana dejándolo en funcionamiento durante una hora a temperatura ambiente. La papilla obtenida se filtra, se lava con agua y se deseca el producto a 110° C. al vacío. Se obtiene así 19.5 g. de amida del ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17beta-carboxílico (p.f. 220 - 224° C).

5. Una muestra purificada cromatográficamente y recristalizada de una mezcla 1:1 de cloroformo y alcohol etílico funde a 226 - 227° C.

Análisis: encontrado, C=73,35%; H=9,32%; N=3,75%

10. calculado para $C_{22}H_{33}O_3N$, C=73,50%; H=9,25%; N=3,90%,

Poder rotatorio $\left[\frac{\alpha}{D}\right]_{18} = 44,2^\circ$ para $c=1,02$ en $CHCl_3$)

19,5 g. de este producto se disuelven en caliente en 350 cc. de anisol y se destilan 50 cc. de líquido para eliminar las

15. eventuales trazas de humedad; la solución enfriada a unos 30-40° C se hace gotear sobre una solución etérea de bromuro de metil-

-magnesio preparado mediante bromuro de metilo, en aparato protegido de la humedad, a partir de 40 g. de magnesio en unos 500 cc de éter anhidrico. Se calienta la mezcla sobre baño maría

20. hirviente de forma que permita al éter evaporarse completamente y se prosigue el calentamiento a reflujo durante 15 horas. Se añade gota a gota, con precaución y agitando u litro de ácido acético para descomponer el complejo magnesiano; se añade a continuación, 700 cc de agua y se lleva la masa a la ebullición

25. durante 20 minutos. Se eliminan, por fin, por destilación al vapor la mayor parte del ácido acético y del anisol, y después de enfriamiento, se filtra el producto cristalino que queda en el matraz. El producto recristalizado del benzol pesa unos 15 g. y está constituido por pregnenolona de punto de fusión 182-183° C.

30. ya directamente utilizable para la preparación de progesterona.

209871



Por recristalización a partir de benzol se puede obtener pregnenolona pura de punto de fusión 189-190° C.

La invención en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras variantes que difieran en detalle de las indicadas

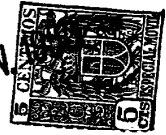
5. a título de ejemplo, y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recabó. Podrá, pues, ser llevada a cabo con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

10. Descrito el invento se hace constar que la presente patente de invención se acoge a los derechos de prioridad de la solicitud de patente italiana nº 15.232 depositada el día 17 de Enero de 1953, y se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

15. 1ª.- Procedimiento para la preparación de pregnenolona (delta5-pregnen-3beta-ol-20-ona) caracterizado porque se trata con amoníaco del producto resultante de la acción del cloruro de tionilo sobre el ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17beta-carboxílico; se disuelve la amida obtenida (amida del ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17beta-carboxílico) en un éter
20. poco volátil y se trata con un reactivo magnesiano preparado en solución en un éter de bajo punto de ebullición, a partir de un halogenuro de metilo; se elimina posteriormente el éter de bajo punto de ebullición y se calienta la mezcla resultante a unos 100°C. por un tiempo suficientemente largo para que la amida sea
25. completamente transformada; y, por fin, se descompone el comple-

209871



jo magnesiano intermedio con por lo menos un ácido y agua para obtener, después de eliminación del disolvente empleado, directamente pregnenolona.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que como éter poco volátil, para disolver la amida del ácido 3beta-acetoxi-delta5-androsten-17beta-carboxílico, se utiliza anisol.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, en los que como disolvente del reactivo magnesiano se utiliza éter etílico.

10. 4ª.- Procedimiento para la preparación de pregnenolona.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de seis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 19 de Junio de 1953
Drogas, Vacunas y Sueros, S.A. y
Francesco Vismara, S. p. A.
p.a.

FRANCESCO VISMARA

F. P.