

227954



P. - 14.472

227954

10 JUL 1956

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 para solicitar  
 P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
 en  
 E S P A Ñ A  
 por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOTHE-  
 RAPIE, entidad francesa, establecida en 89, rue du  
 Cherche-Midi, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL ACETATO DE  
 $\Delta^1$  -DE HIDROCORTISONA"

=====

Se conoce ya la gran actividad antiartrítica  
 de dos nuevos corticoesteroides, el  $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno  
 17 $\alpha$ , 21-diol 3,11,20-trione (o  $\Delta^1$ -dehidrocorti-  
 sona o metacortandracina) y la  $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno  
 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol 3,20-diona (o  $\Delta^1$  dehidrocorti-  
 sol o metacortandranolema) (HERZOG et al, Science,  
 1.955, 121, pág. 176).



227954

El objeto de la presente invención es la preparación de la  $\Delta^1$ -déhidrocortisona o metacorpandracina en estado de acetato partiendo de la 4-bromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona, I, compuesto inter-  
5 medio de la síntesis de la cortisona según GALLAGHER J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 483.

En lugar de derivado I se puede utilizar también  
s su precursor inmediato no bromado, la 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona, II o también el inter-  
mediario 3-hidroxilado que les precede en la misma síntesis, a saber la 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi 21-acetoxi pregnano  
10 11,20-diona, III. El procedimiento de la presente invención consiste en transformar, de acuerdo con las modalidades descritas más adelante, a los derivados I, II y  
15 III en una 2,4-dibromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11, 20-triona, IV, caracterizada por su propiedad giratoria levógiro y de desbromhidratar ese compuesto en acetato de  $\Delta^1$ -déhidrocortisona (o metacortandrasina) de acuerdo con los métodos conocidos por ejemplo, mediante la ayuda de una base terciaria como la colidina o por  
20 intermedio de una dinitrofenil hidrazona. En otras palabras el procedimiento permite bifurcar a partir de un producto intermedio de la síntesis de la cortisona hacia la  $\Delta^1$ -déhidrocortisona y comprende como única diferencia la fijación estereo-específica de un segundo átomo de  
25 bromo en posición 2. Se llega así a la  $\Delta^1$ -déhidrocortisona en las condiciones particularmente ventajosas desde

227954



el punto de vista económico.

Si se ensaya bromar el compuesto I en posición 2 bajo condiciones corrientes se puede fijar el segundo halógeno sobre el carbono 4, como sobre el carbono 2 en  $\alpha$  o  $\beta$  y sobre el carbono 21. En efecto, se llega a mezclas resinosas o gomosas generalmente no cristalizables en las que el tenor de bromo corresponde bien a la teoría, pero donde no es posible aislar, por cristalización fraccionada o cromatografía, al derivado dibromado IV con un rendimiento interesante. Este caso sucede si se trabaja por el ejemplo en el ácido acético, los solventes clorados, el alcohol butílico terciario, el éter isopropílico o el éter como lo demuestran algunos ejemplos descritos más adelante. En un medio metanólico se llega siempre a separar una cantidad pequeña del producto cristalizado.

Ahora bien, se ha encontrado, y ésto es la característica predominante de la presente invención, que la bromuración se orienta en el sentido deseado y suministra directamente el derivado 2,4-dibromado cristalizado, IV con propiedad giratoria levógiro si se trabaja en dioxano. Este resultado no era previsible en absoluto, dado que no se obtiene con los otros éteres-óxidos alifáticos o cíclicos. El rendimiento de la operación inmediata o defarada es 55% en el primer ahorro de un producto cuya propiedad giratoria específica es alrededor de  $-10^\circ$ .

Tratando las aguas madres de cristalización me-



227954

diante polvo de zinc, se debroma y se recupera así el compuesto II que puede ser utilizado de nuevo, ya sea para la preparación del compuesto I que puede servir para la preparación de la cortisona de acuerdo con el método de GALLAGHER, ya sea por el del derivado IV como se ha indicado precedentemente.

Se puede transformar del mismo modo II directamente en IV por dibromuración en medio del dioxano. También se puede conducir a la operación todavía a partir de III que se transforma en I, según el procedimiento descrito por la Sociedad solicitante en su Patente Francesa nº 1.085.842 del 20 de Mayo de 1.953 por acción de la N-bromo-succinimida en presencia de un alcohol oxidable y de agua, ya que se agrega directamente a la mezcla de reacción, sin aislar I, la cantidad necesaria de bromo en presencia de dioxano. Finalmente se puede, siempre en presencia de dioxano, en lugar de agregar bromo, utilizar en este último caso, la N-bromo-succinimida en presencia de ácido bromhídrico.

Los ejemplos siguientes muestran a la vez los resultados obtenidos en otros solventes y las formas preferidas de trabajar para llegar a los resultados deseados sin limitar por esto el alcance de la invención. Se puede hacer variar perfectamente la duración de la reacción, la temperatura y la naturaleza del radical acilo fijado en 21 o emplear en lugar de los compuestos 17-hidroxilados, sus 17-acatatos sin apartarse por esto del concepto de la



227954

invención. En este último caso se obtiene la  $\Delta^1$ -dehidrocortisona libre por saponificación simultánea de dos grupos acetoxilos en 17 y 21. Las fórmulas de los compuestos figuran en el esquema adjunto; los puntos de fusión  
5 indicados corresponden a las fusiones instantáneas.

EJEMPLO 1

Preparación en ácido acético de la 4-bromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona. I.

10  $\Delta^1$   $\frac{20}{D} = + 112^\circ$  (c = 0,5% de acetona) en 10 cm<sup>3</sup> de ácido acético por agitación y calentamiento a 40°. Se bromo luego inmediatamente agregando 2,1 cm<sup>3</sup> de ácido acético al 8% de bromo (es decir 1,05 moléculas de bromo). Se precipita en agua, se orea, se lava con agua, se seca y se obtiene un producto amorfo incristalizable,  $\Delta^1$   $\frac{20}{D} = + 40^\circ$   
15 (c = 1% de acetona).

EJEMPLO 2

Bromuración en cloroformo de la 4-bromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona. I.

20 Se disuelven 500 mg del compuesto I en 35 cm<sup>3</sup> de cloroformo se destilan 5 cm<sup>3</sup> del solvente para eliminar todo vestigio de agua, se enfría y se bromo con 2,75 cm<sup>3</sup> de cloroformo que comprende 7% de bromo (o sea 1,15 moléculas de bromo), se efectúa la introducción de la solución  
25 de bromo a 40° en cinco minutos. Se hace refluir durante veinte minutos, se evapora el solvente en vacío y se recupera el residuo resinoso mediante metanol. Una parte del



227954:0

5 producto cristaliza. Después se orea, se lava con acetona, y se obtiene 110 mg de un producto que funde a 210°,  $[\alpha]_D^{20} = + 3^\circ$  (c = 1% de acetona.) Mediante recristalización en acetona acuosa se llega a separar irregularmente algunos miligramos del producto  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$

EJEMPLO 3

Bromuración en cloroformo de la 4-bromo 17x 21-diacetoxi pregnano 3,11,20-triona.

10 Para preparar el derivado 17-acetilado de I se disuelven 2 g de este producto en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético y se calienta a 80°. Se enfría a 25° y se agrega 2 g de ácido p-tolueno sulfónico monohidratado y 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Se deja en reposo dieciseis horas a  
 15 20°, se pasa por agua, se orea, se lava en agua, se disuelve en un exceso de acetona y se agrega el éter hasta que comience la cristalización. Se orea, se lava con éter y se seca. Se obtiene 1,75 g de derivado 17-acetilado de I, F=240°,  $[\alpha]_D^{20} = + 73^\circ$  (c = 1% de acetona).

Análisis: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>7</sub>Br = 525,4

20

Según cálculo:	C%	57,1	H%	6,3	O%	21,3	Br%	15,2
Según ensayo		57,4		6,4		21,6		15,3

25 Se disuelven 500 mg de este compuesto 17-acetilado en 1 cm<sup>3</sup> de cloroformo, se agrega 0,1 cm<sup>3</sup> de cloroformo a 7% de bromo y se calienta a 40°. Cuando la mezcla de reacción está descolorida se agrega 1,7 cm<sup>3</sup> de cloroformo a 7% de bromo en 30 segundos. Se calienta 2 minutos a reflujo y se destila en seco bajo vacío. Se disuelve el



227954

5 producto bruto en 1 cm<sup>3</sup> de metanol y se deja en una heladera durante varios días, la cristalización es difícil. Se llega entonces a aislar 280 mg del producto que funde a 18°  $[\alpha]_D^{20} = +10°$  ( $c = 1\%$  de acetona). Después de dos cristalizaciones sucesivas en acetona acuosa se obtienen 100 mg de 2,4-dibromo 17 $\alpha$ , 21-diacetoxi pregnano 3,11,20-triona,  $F = 210°$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -30°$  ( $c = 1\%$  de acetona). Este producto es inestable.

Análisis: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>Br<sub>2</sub> = 604,4

10 Según cálculo: C% 49,7 H% 5,3 Br% 26,5  
Según ensayo: 49,4 5,5 25,8

No se obtiene un mejor resultado si en lugar de realizar el calentamiento en cloroformo se lleva a cabo en metanol.

#### EJEMPLO 4

15 Bromuración en ácido acético de la 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona. II.

20 Se disuelven 404 mg del compuesto II en 40 cm<sup>3</sup> de ácido acético y se trata a 20° mediante 5,25 cm<sup>3</sup> de solución acética a 6,4% de bromo (es decir 2,1 moléculas). Se precipita, mediante el agregado de agua un cuerpo amorfo no cristalizabile aún después de separar el metanol cuyo  $[\alpha]_D^{20}$  varía de acuerdo con los ensayos de  $+40°C$   $+70°C$  ( $c = 0,5\%$  de acetona).

25 Si se bromo en ácido acético a una temperatura más elevada (40°), se obtiene un compuesto dibromado que incluye 27% de bromo;  $[\alpha]_D^{20} = +55°$  ( $c = 0,5\%$  de acetona). Este producto es amorfo y no se cristaliza. También resul-



22 7954

ta lo mismo si se bronca en ácido acético en presencia de acetato de sodio. El producto resultante, siempre amorfo, presenta un  $[\alpha]_D^{20} = + 50^\circ$  ( $c = 0,5\%$  de acetona).

EJEMPLO 5

- 5 Bromuración en cloroformo de la 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20 triona, 11.

Se disuelven 404 mg del compuesto II en 20 cm<sup>3</sup> de cloroformo y se trata a 20 $^\circ$  mediante 2,1 cm<sup>3</sup> de cloroformo con 16% de bromo (2,1 moléculas). Después del lavado con agua de la solución se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el solvente por destilación bajo vacío. Se obtiene un residuo gomoso no cristalizabile aún después de retomar con metanol.

EJEMPLO 6

- 15 Bromuración en una mezcla dioxana-dimetilformamida de 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona. II.

En estas condiciones se llega a un producto resinoso cuyo  $[\alpha]_D^{20} = + 65^\circ$  ( $c = 0,5\%$  de acetona).

EJEMPLO 7

- 20 Preparación de la 2,4-dibromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona (IV) levogire a partir de la -bromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxipregnano 3,11,20-triona.1.

Se disuelven por calentamiento 10 g de 4-bromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona (1), F = 250 $^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = + 112^\circ + 2^\circ$  ( $c = 0,5\%$  de acetona) en 120 cm<sup>3</sup> de dioxano. Se enfria la mezcla a 25 $^\circ$  y se agrega a la

227954<sup>b</sup>



solución 0,1 g de ácido bromhídrico en forma de solución de ácido bromhídrico anhidro en el ácido acético, luego 3,5 g de bromo en solución a 10% en el ácido acético.

La absorción del bromo es instantanea. Estando la introducción terminada, se agrega 120 cm<sup>3</sup> de agua. Se orea el derivado dibromado cristalizado recubierto con una pasta de 10 cm<sup>3</sup> de dioxano a 50%, se lava con agua y se seca a 40°. Se obtiene 6,4 g del producto (es decir un rendimiento del 55%),  $[\alpha]_D^{20} = -10$  a  $-15^\circ$  (c = 0,5% de acetona) que incluye 26 a 28% de bromo ( en la teoría 28,4%).

Por recristalización en acetona acuosa se obtiene el producto puro,  $[\alpha]_D = -19^\circ$  (c = 0,5% de acetona)

Análisis:  $C_{23}H_{30}O_6Br_2 = 562,31$

Según cálculo: C% 49,12      H% 5,38      Br% 28,43

15 Según ensayo:            49,5                    5,5                    28,4

Este compuesto es nuevo.

#### EJEMPLO 8

Preparación de la 2,4-dibromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20 triona (IV) a partir de la 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona. II.

Se disuelven a 20° 10 g de 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20 triona, F = 231°,  $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1% de acetona) en 250 cm<sup>3</sup> de dioxano. Se agrega a esta solución la mezcla de 9,1 g de bromo puro y de 90 cm<sup>3</sup> de ácido acético. El bromo es absorbido instantáneamente. Se agrega entonces 250 cm<sup>3</sup> de agua. El derivado dibromado cristaliza. Se orea luego de una hora de agitación y se



227954

empasta en dioxano al 90%. Se lava con agua y se seca a 40°. Se obtiene 7,3 g (52,5%) de producto;  $\bar{M}_n = 720$ ,  $\bar{M}_w = 1020$  (g  $\approx$  0,5% de acetona) que encierra aproximadamente 26,5% de bromo (en teoría 28,4%).

5 Se recristaliza en acetona acuosa, se obtiene el mismo producto puro como en el ejemplo 7.

EJEMPLO 9

Preparación de Ia 2,4-dibromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona IV a partir de la 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi 21-acetoxi pregnano 11,20-diona, III.

- Se calienta a 60°;
- el
- compuesto III,                    2 g
- al
- ácido acético                    10 cm<sup>3</sup>
- 15 el dioxano                        5 cm<sup>3</sup>
- el N-bromo succinimida 1,84 g
- el agua destilada                0,15 cm<sup>3</sup>.

Después de veinticinco minutos ya no hay reacción con papel axidoyodurado húmedo. Se agrega entonces 20 25 cm<sup>3</sup> de dioxano, se enfria a 25-30° y se introduce 0,86 g de bromo disuelto en 2 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Cuando está absorbido todo el bromo, se agregan 3 cm<sup>3</sup> de agua y se agita durante dos horas aproximadamente a + 5°. El 25 compuesto IV cristaliza lentamente. Se orea, se lava primero con dioxano acuoso y luego con agua, se orea y se seca bajo vacío. Se obtiene el compuesto IV bruto con un rendimiento del 25%. Mediante cristalización de



227954

acetona acuosa se obtiene el mismo producto puro como en el ejemplo 7.

Se llega al mismo resultado si en lugar de fijar el segundo átomo de bromo como indicado precedentemente, se emplea en lugar del halógeno la N-bromo succinimida. En este caso, después de haber introducido las 25 cm<sup>3</sup> de dioxano y de haber enfriado a 25°, se agrega 1 cm<sup>3</sup> de una solución acética de ácido bromhídrico seco (38,8 g de ácido bromhídrico para 100 cm<sup>3</sup>) luego 0,9 g de N-bromo succinimida. La bromuración es instantánea. Después se agrega 30 cm<sup>3</sup> de agua, se purifica como anteriormente.

#### EJEMPLO 10

Desbromhidratación de la 2,4-dibromo 17<sup>α</sup>-hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona IV y obtención del acetato de  $\Delta^1$ -déhidrocortisona.

2 g del compuesto IV son introducidas en 8 cm<sup>3</sup> de colidina redestilada. Se hace pasar una corriente de nitrógeno y se destila bajo agitación en diez minutos alrededor de 6 cm<sup>3</sup> de colidina (E. 165°). Se deja enfriar el residuo y se retoma mediante 20 cm<sup>3</sup> de mezcla agua-hielo y 6 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado. Se orea y lava con agua el precipitado formado hasta la desaparición del ión cloro. Se orea y se seca a 40°. El producto resultante incluye 58% de acetato de  $\Delta^1$ -dehidrocortisona de acuerdo con la dosificación hecha por espectrografía en U.V. a 238m . Se aísla por cromatografía sobre aluminio. El producto presenta las constantes que dá la literatura.





227954

Esta solicitud corresponde a la presentada en Francia el 15 de Abril de 1.955, nº PV 689.717, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

-----



- - N O T A - -

22 7954

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Inven-

5 ción en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1).- Un procedimiento para la obtención del acetato de  $\Delta^1$ -déhidro cortisona, caracterizado por el hecho de que se prepara la 2,4-dibromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona levógiro mediante dibromación

10 en dioxano de la 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11, 20-triona o mediante monobromación en el mismo solvente de la 4-bromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona pura o formada extemporáneamente mediante oxidación y bromuración de la 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi 21-acetoxi

15 pregnano 11,20-diona, y desbromhidratar la 2,4-dibromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona levógira en acetato de  $\Delta^1$ -déhidro cortisona según los métodos conocidos o mediante la acción de bases terciarias tales como la colidina, la metil-piril-piridina o haciéndola

20 pasar por la dinitro-fenilhidrazona.

2).-Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se efectúa la dibromación de la 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona disuelta en el dioxano mediante el agregado de bromo disuelto en el

25 ácido acético en presencia de una solución acética de ácido bromhídrico.

3).- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual se efectúa la monobromación de la



1956

227954

4-bromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona disuelta en dioxano mediante el agregado de bromo disuelto en el ácido acético.

5 4).- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 3 en el cual se precipita la 2,4-dibromo 17 $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi pregnano 3,11,20-triona de la mezcla de reacción mediante el agregado de agua y se purifica mediante recristalización al acetona acuosa.

10 5).- Procedimiento para la obtención del acetato de 1-de hidrocortisona.

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

Esta Memoria consta de quince hojas escritas por una sola cara.

15 Madrid,

- 6 JUL 1956

Alberto de Eizaburu  
Por Poder.

20