

227955
P. - 14.473

227955



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 CHIMIO-
THERAPIE, entidad francesa, establecida en 89, rue du
Chercho-Midi, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TRIBROMODERIVADOS
DEL PREGNANO".

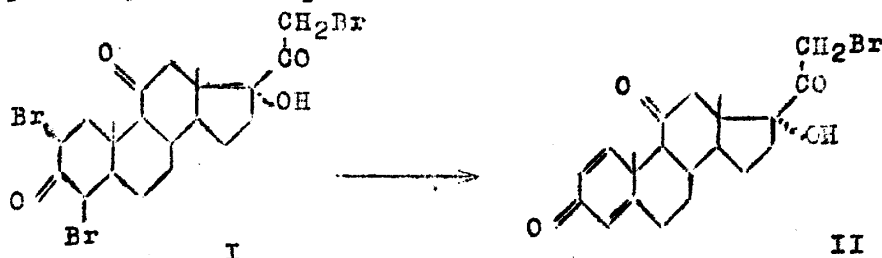
=====

Se conoce la gran actividad antiartrítica de
dos nuevos corticosteroides, la $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno
17 α ,21-diol, 3,11,20-triona (o metacortandracina
o Δ^1 -déhidro cortisona) y la $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno
5 11 β , 17 α ,21-triol 3,20-diona (metacortandralona
o Δ^1 -déhidro cortisol) (MERZOG et al, Science, 1955,
121, pág. 176).

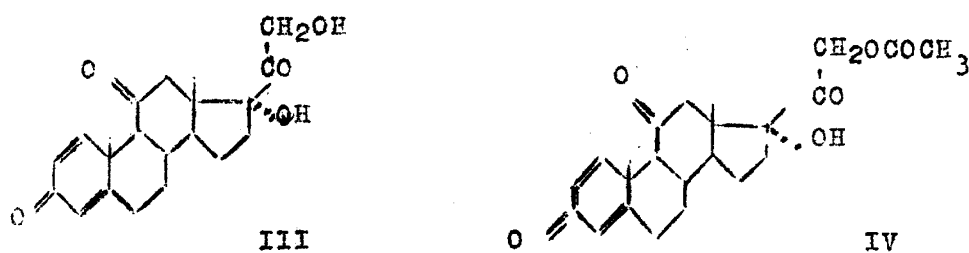


227955

El objeto de la presente invención es la preparación de la 17 α -hidroxí 2,4,21-tribromoprogna-
3,11,20-triona de la fórmula I, desconocida hasta el
presente. La importancia de este compuesto I reside
en el hecho de que permite el acceso a la 17 α -hidro-
xi 21-bromo $\Delta^{1,4}$ -prognadieno, 3,11,20-triona, II.
Procediendo según los métodos conocidos, la dehidro-
bromación se efectúa sin atacar el bromo en 21, lo
que no podía ser previsto.



La saponificación del nuevo 21-bromo dieno-
1,4, II, así obtenido conduce a la Δ^1 -dihidrocor-
tisona, III, o metacortandrasina mientras que por
acetoxilación, se prepara el acetato correspondiente
IV.





1955

227955

La 17 α -hidroxi 2,4,21-tribromo pregnano 3,11,20-triona, I, puede existir sólo bajo dos formas estereoisoméricas. Estas dos formas, que dependen de la posición que ocupa en el espacio el bromo en 2, se diferencian netamente por su poder rotatorio.

Una de ellas, la 17 α -hidroxi 2 α ,4 β ,21-tribromopregnano 3,11,20-triona es levógiro, mientras que la otra, la 17 α -hidroxi 2 β ,4 β ,21-tribromo pregnano 3,11,20-triona es dextrógiro.

La obtención de uno u otra de estas formas depende esencialmente del método de bromuración utilizado en el momento de fijación del bromo sobre el carbono 2. Es así que al tratar la 4 β ,21-dibromo 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona, V, (cuya preparación fué descrita por primera vez en la Patente Francesa nº 1.085.843 del 20 de mayo de 1.953 de la Sociedad solicitante) mediante el bromo en el dioxano, se obtiene la forma levógira (2 α). Se obtiene por el contrario la forma dextrógira (2 β) mediante la bromuración en 21 de la 17 α -hidroxi 2 β ,4 β -dibromo pregnano 3,11,20-triona, VI, descrita en el ejemplo 4 de la Patente Francesa nº 1.085.842 del 20 de Mayo 1.953 de la Sociedad solicitante, compuesto éste que se obtiene mediante la dibromuración con oxidación simultánea de la 3 α ,17 α -dihidroxi pregnano 11,20-diona, VII, mediante el N-bromosuccinimida en medio del ácido acético en presencia de un alcohol oxidable y de una



227355

pequeña cantidad de agua. El mismo compuesto I dextrógiro puede ser obtenido directamente partiendo de VII mediante tribromuración con oxidación simultánea en las condiciones precedentemente indicadas para la dibromuración.

La doble desbromhidratación en 2 y 4 de acuerdo con los métodos conocidos, aplicado a una u otra de las formas estereoisoméricas de I conduce directamente al dieno buscado, II. Por lo tanto se puede, ya sea operar con el cloruro de litio en medio de la dimetilformamida (J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4432), ya sea pasando por un intermedio de un dinitrofenil hidrazona según Demacker y Martin, (Nature 1954, 173, pág. 266).

Mediante la saponificación del bromo en 21 del dieno, II, se llega directamente a la metacortandrasina o Δ^1 -déhidro cortisona, III. Si en lugar de saponificar el bromo, se hace reaccionar sobre el dieno bromado, II, las sales de sodio, de potasio, de litio o de plata de ácidos orgánicos, se llega a los ésteres de la Δ^1 -déhidro cortisona. De acuerdo con una variante, para obtener por ejemplo el acetato de metacortandracina, IV, se puede antes de hacer reaccionar el yoduro de sodio sobre el compuesto II para reemplazar el bromo por yoduro. El acetato de potasio conduce entonces, mediante la formación de yoduro de potasio, al acetato de Δ^1 -déhidro cortisona, IV.



1024

227955

Cada uno de los ejemplos siguientes ilustra una de las etapas de la invención sin que se tienda a limitar la misma. Se puede cambiar especialmente el producto de partida o se puede variar la temperatura o la naturaleza del alcohol oxidable empleado o la del solvente, se pueden utilizar otras sales minerales que el cloruro de litio para la dehidrobromación sin cambiar por ésto el concepto de la invención. Es así que se puede preparar una u otra forma de estereoisómeros de I dibromando con oxidación la 21-bromo 3 α , 17 α -dihidroxi pregnano 11,20-diona, VIII, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente francesa nº 1.085.842 del 20 de Mayo de 1.953 de la Sociedad solicitante. Se llega también al compuesto I aplicando los procesos de bromuración precedentes a la 21-bromo 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona, IX, o utilizando como producto de partida la 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona, X.

Las fórmulas desarrolladas de los diferentes compuestos están reproducidas en el esquema adjunto, Los puntos de fusión que figuran en los ejemplos son los puntos de fusión instantánea, determinadas sobre el bloque de Maquenne. Las posiciones espaciales de los bromo en 2 y 4 fueron determinadas por espectrografía infrarroja así como mediante otros análisis del tipo químico.

Ejemplo I: Preparación de la 17 α -hidroxi 2,3,4 β , 21-tribromo pregnano 3,11,20-triona, I dextrógiro.



227955

Se disuelve por calentamiento hacia 40° en un litro de cloroformo 50g de 2^o, 4,5-dibromo 17-hidroxi pregnano 3,11,20-triona, VI, sustancia ésta que está descripta en el ejemplo 4 de la Patente francesa nº 5 1.085.842 de la Sociedad solicitante, $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ \pm 1$ ($c = 0,5\%$ de acetona), y cuyo tenor en bromo es de 31,4%. Se introduce luego 5 cm³ de una solución clorofórmica al 10% de ácido bromhídrico seco y bromo mediante el agregado de 79 cm³ de una solución clorofórmica de bromo a 21% de halógeno, lo que corresponde a un exceso de aproximadamente 5%. Habiéndose terminado la bromación, se hace pasar una corriente de nitrógeno durante algunos minutos y luego se agrega 250 g de una mezcla de hielo-agua y 50 cm³ de una solución de bisulfito de sodio a 36° Baumé. Después de agitación y reposo se levanta la capa clorofórmica y se extrae la capa acuosa una segunda vez mediante cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos son lavados con agua hasta neutralizarlo, se secan sobre sulfato de sodio y luego se concentran bajo vacío. El compuesto I cristaliza en el transcurso de la concentración. Se enfría luego hasta -10° y se escurre el compuesto I que se purifica mediante lavado con dos veces 50 cm³ de cloroformo helado. Después del secado al aire a la temperatura ambiente, se obtiene, con un rendimiento del 54%, el compuesto I, F (descomposición): 211°; $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ, 5 \pm 2$ ($c = 1\%$ de acetona). Este producto es suficientemente puro para ser dehidrobromado. Para análisis se le purifica mediante recristalizaciones sucesivas en dimetilforma-



227955

mida acetona y finalmente en el ácido acético acuoso. Se escurre, se lava con agua hasta neutralizarlo y se seca. F (descomposición): 231°; $\alpha_D^{20} = + 83,5 \pm 1,5$ ($c = 1\%$ de acetona).

5 El producto es soluble en alcohol, en acetona y en la dimetilformamida, poco soluble en éter y cloroformo, insoluble en el agua y benceno.

Análisis: $C_{21}H_{27}O_4Br_3 = 583,19$

Calculado: C% 43,24 H% 4,66 Br% 41,11

10 Encontrado: 43,2 4,7 40,9

Este compuesto es nuevo.

Ejemplo 2: Preparación de la 17 α -hidroxi 2 α , 4 β , 21-tribromo pregnano 3,11,20-triona I, levógiro

15 Se disuelve, a 35°, en 100 cm³ de dioxano 10 g de 4 β , 21-dibromo 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona, sustancia ésta que está descripta en el ejemplo 1 de la Patente francesa nº 1.085.843 de la Sociedad solicitante, $\alpha_D^{20} = + 105,2 \pm 2,2$ ($c = 1\%$ de acetona), y cuyo tenor
20 en bromo es de 31%. Se agrega luego 1 cm³ de una solución de ácido bromhídrico gaseoso en el ácido acético cristalizabile que contiene 38,8 g de ácido bromhídrico para 100 cm³ de solución y se introduce muy rápidamente
25 36,6 cm³ de una solución acética de bromo al 10% (es decir un exceso de 15%). La absorción del bromo es instantanea. La mezcla de reacción es vertida entonces en 1000 cm³ de agua que contiene 5 g de acetato de sodio crista-



227955

lizado. Se orea el precipitado blanco formado, luego se lava con agua hasta neutralizar las aguas de lavado. Se escurre a fondo y se toma el producto húmido mediante 40 cm³ de ácido acético y se entibia, luego se agregan dos volúmenes y medio de agua. Se escurre y se lava con agua hasta neutralizar, luego se seca a vacío a la temperatura ambiente. Se obtiene 11 g de derivado tribromado (es decir un rendimiento de 95%) que contiene 38,8% de bromo que se purifica mediante dos nuevos lavados con ácido acético. Después del secado bajo vacío, F (descomposición) = 230 - 232°; $\alpha_D^{20} = -42 \pm 22$ ($\alpha = 0,5\%$ de acetona). El producto es soluble en acetona, acetato de etilo, poco soluble en el ácido acético en isopropanol, insoluble en el benceno y el agua.

15 Análisis: $C_{21}H_{27}O_4Br_3 = 583,19$

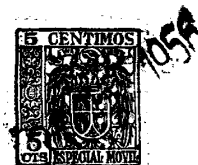
Calculado: C% 43,24 H% 4,66 Br% 41,11

Encontrado: 43,4 4,7 41,0

Este compuesto es nuevo.

20 Ejemplo 3: Preparación de la 21-bromo 17 α -hidroxi
1,4-pregnadieno 3,11,20-trienona a
partir del compuesto I dextrógiro.

25 Se trata de acuerdo con el método de Holyss (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 4432) 20 g del compuesto I dextrógiro obtenido de acuerdo con el ejemplo I mediante 9,72 g de cloruro de litio en solución en 200 cm³ de dimetilformamida. Se lleva a la ebullición durante aproximadamente 5 minutos, se enfría rápidamente y a fondo en ácido acé-



227955

5 tico diluido. Se orea y se lava en agua hasta neutralizarlo, se seca a vacío a temperatura corriente. El rendimiento es de aproximadamente 70% del teórico. F (descomposición): 198°, $\alpha / \beta / \frac{20}{D} = + 171^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1\%$ de dimetilformamida).

El producto es suficientemente puro para la transformación en Δ^1 -déhidro cortisona.

10 Para purificarlo, se le disuelve a 70-80° en 56 volúmenes de dimetilformamida con 50% agua, se deja enfriar a 0° durante una hora, se escurre y se lava con dos veces un volumen de dimetilformamida al 50%, se escurre, se lava con agua y se seca mediante el lavado con acetona y luego con éter. El dieno 21-bromo así purificado funde a 250 -252° (descomposición); $\alpha / \beta / \frac{20}{D} = + 177^\circ$
15 $\pm 2^\circ$ ($c = 1\%$ de dimetilformamida); $n_{D, 20}^{20} = \text{max. } 239 \text{ m} / \mu$ con $c = 15000$ (etanol). La misma es soluble en alcohol y en dimetilformamida, poco soluble en el benceno y el cloroformo, insoluble en acetona y agua.

Análisis: $C_{21}H_{25}O_4Br = 421,33$
20 Calculado: C% 59,85 H% 5,98 O% 15,19 Br% 18,97
Encontrado: 60,1 6,0 15,4 18,9

Este compuesto es nuevo.

25 Ejemplo 4: Preparación de la 21-bromo 17 α -hidroxi $\Delta^1,4$ -pregnadieno 3,11,20-triona a partir del compuesto I, levógiro.

Se trata 2,65 g del compuesto I levógiro, obtenido según el ejemplo 2, mediante el cloruro de litio en presencia de dimetilformamida. Se obtiene 1,4 g de dieno



227955

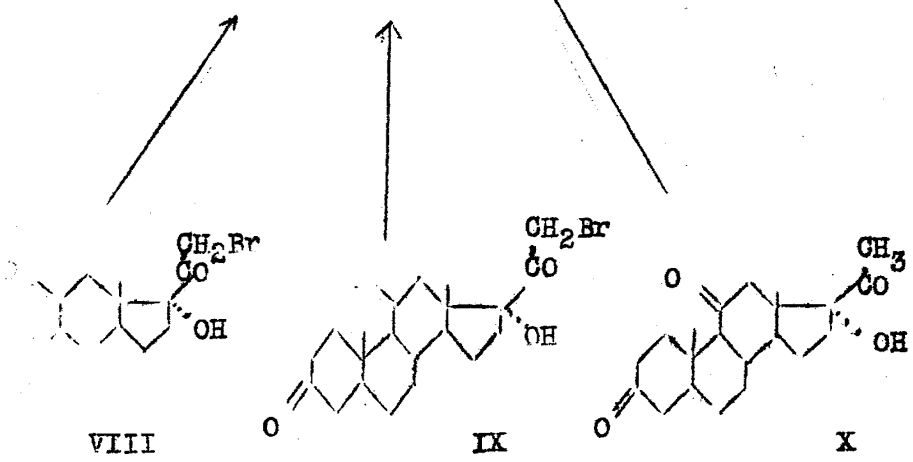
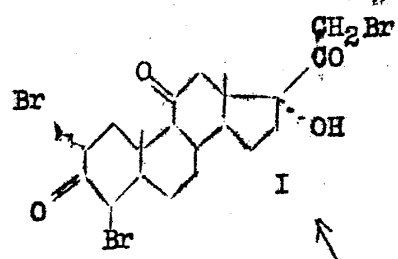
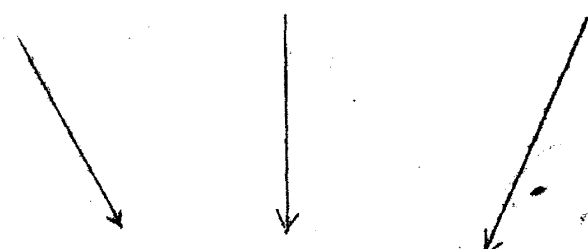
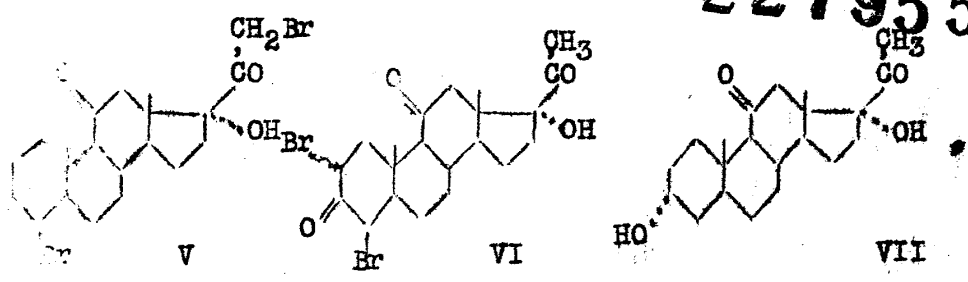
bruto, que se purifica mediante lavado con acetona, luego mediante recristalización en dimetilformamida acuosa. Después de escurrido y secado se obtiene la 21-bromo 17 α -hidroxi Δ^1 ,4-pregnadieno 3,11,20-triona idéntico al compuesto obtenido en el ejemplo 3.

Ejemplo 5: Preparación del acetato de Δ^1 -déhidrocortisona.

Se mezcla 3 g de 21-bromo 17 α -hidroxi Δ^1 ,4-pregnadieno 3,11,20-triona obtenida de acuerdo con el ejemplo 3 ó 4 con 1,3 g de yoduro de sodio seco y se agrega 45 cm³ de acetona y 21 cm³ de alcohol absoluto a la temperatura corriente. Se disuelve el dieno muy rápidamente y se precipita el bromuro de sodio. Se deja en contacto durante 15 minutos, seorea el bromuro de sodio y se lava con un poco de acetona anhidra. La acetona de lavado es reunida en el filtrado del bromuro de sodio, se agrega 3,55 g de acetato de potasio seco y 0,3 cm³ de agua y se lleva a la recirculación durante una hora y cuarto bajo en corriente de nitrógeno. La mezcla enfriada es vertida en agua helada, se escurre y se lava con agua hasta que la misma no encierre más yoduro de potasio. Después de escurrido y de secado se obtiene el acetato de Δ^1 -déhidrocortisona bruta con un rendimiento del 80%. Se purifica por cristalización en la acetona, se decolora con negro vegetal y se obtiene el acetato de Δ^1 -déhidrocortisona pura que funde a 224 hasta 236^o / α / $\frac{20}{D}$ = + 185^o (c = 1% de dioxano).



227955





227955

Esta solicitud corresponde a la presentada en Francia, el día 15 de Abril de 1.955, nº PV. 689.718, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

15

20

25



1056

227955

- - N O T A - -

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

5 1º).- Un procedimiento para preparar tribromoderivados del pregnano, el cual consta de las etapas de preparar 17 α -hidroxi 2,4,21 tribromo pregnano en cualquiera de sus formas estereoisómeras, fijando bromo a partir
10 de 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20 triona, parcialmente bromado o no, o por bromación con oxidación simultánea de una 3 α , 17 α -dihidroxi pregnano 11,20-diona, parcialmente bromada o no y dehidrobromar el compuesto trebromado convirtiéndolo en 21 bromo 17 α -hidroxi $\Delta^{1,4}$ -
15 -pregnadieno 3,11,20-triona, según métodos conocidos especialmente por un halogenuro de litio en el seno de dimetilformamida o por intermedio de la dinitrofenilhidrazona correspondiente, pudiéndose dicho dieno ser transformado por saponificación en $\Delta^{1,4}$ dehidrocortisona o por
20 aciloxilación de esta hormona en éster.

2º).- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se hace reaccionar bromo en medio clorofórmico sobre la 2 β , 4 β -dibromo 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona, $[\alpha]_D^{20} = + 63^{\circ} \pm 1$ ($c = 1\%$ acetona) y
25 dehidrobromar el compuesto dextrógiro obtenido convirtiéndose en 21-bromo 17 α -hidroxi $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno, 3,11,20-triona.

3º).- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se bromo la 4 β , 21-dibromo 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona, en dioxano y se dehidrobroma el



227955

compuesto levógiro obtenido convirtiéndolo en 21-bromo 17 α -hidroxi $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,11,20-triona.

4^a).- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se dibroma en 2,4 la 21-bromo 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona y se obtiene según el método empleado una u otra de las formas estereoisómeras de la 2 (2^a), 4 21-tribromo 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona.

5^a).- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se tribroma en 2,4,21-la 17 α -hidroxi pregnano 3,11,20-triona.

6^a).- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se tribroma con oxidación simultánea la 3 α , 17 α -dihidroxi pregnano 11,20-diona.

7^a).- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se dibroma con oxidación simultánea la 21-bromo 3 α , 17 α -dihidroxi pregnano 11,20-diona.

8^a).- Un procedimiento según la reivindicación 1, según el cual se dehidrobroma uno u otra de las formas estereoisómeras del derivado tribromado obtenido de acuerdo con las reivindicaciones 6,7,8 ó 9, con la formación de la 21-bromo 17 α -hidroxi $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,11 y 20 triona.

9^a).- Un procedimiento en el que se transforma el dieno obtenido de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 8 en Δ^1 -déhidrocortisona o sus ésteres de acuerdo con los métodos corrientes.

10^a).- Un procedimiento para preparar tribromoderivados del pregnano.



227955

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.

5

Madrid,

31 JUL. 1956

Alberto de Euzabur
[Handwritten signature]