

AÑO 1956

Expediente núm.



242241

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

242241

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

OLIN MATHEWSON CHEMICAL CORPORATION, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en 460 Park Avenue, Nueva
York, N.Y., Estados Unidos de América

por:

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROIDES.

Nº 8204

Agente Sr. ELZABURO

18480.1339

242 241

P.- 17.064

U.S. Ser. Núm. 667.289



242 241

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 OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 460 Park Avenue, Nueva York.

N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE ESTEROIDES"

Esta invención se refiere a la síntesis de esteroides valiosos y tiene por objeto proporcionar (I) un procedimiento ventajoso para preparar esteroides de la serie pregneno que tienen un sustituyente 12 α halógeno y un sustituyente 11 β -hidroxi, y (II) ciertos esteroides útiles en la preparación de estos derivados esteroides fisiológicamente activos.

El procedimiento de esta invención comprende esencialmente: (a) reducir y deshidrobromar 12 α -bromopregnano-3 α -ol-11,20-diona, un 3-ester de la misma, o 12 α -bromopregnano-3 α -20-diol-11-ona a 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20-diol, bien sea directamente o bien a través del intermediario 12 α -bromopregnano-3 α ,11 β ,20-triol, y (b) oxidar el 11 β ,12 β -

242241

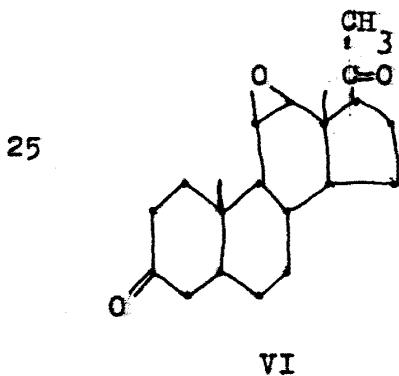
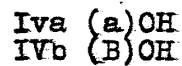
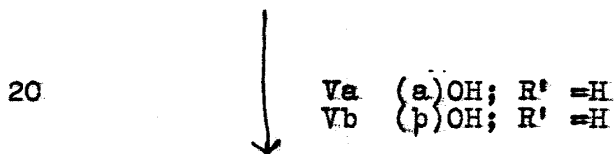
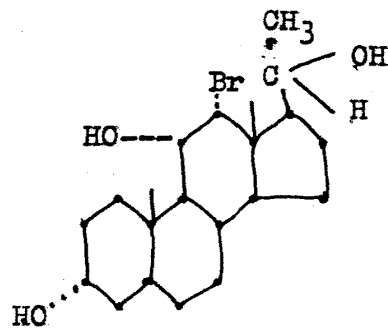
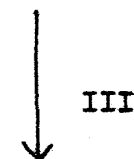
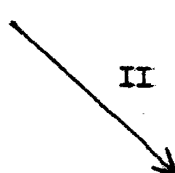
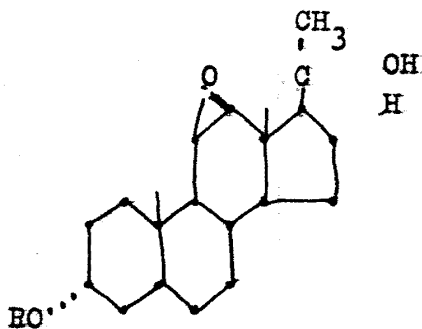
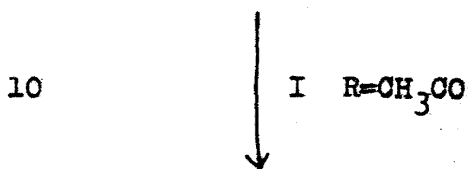
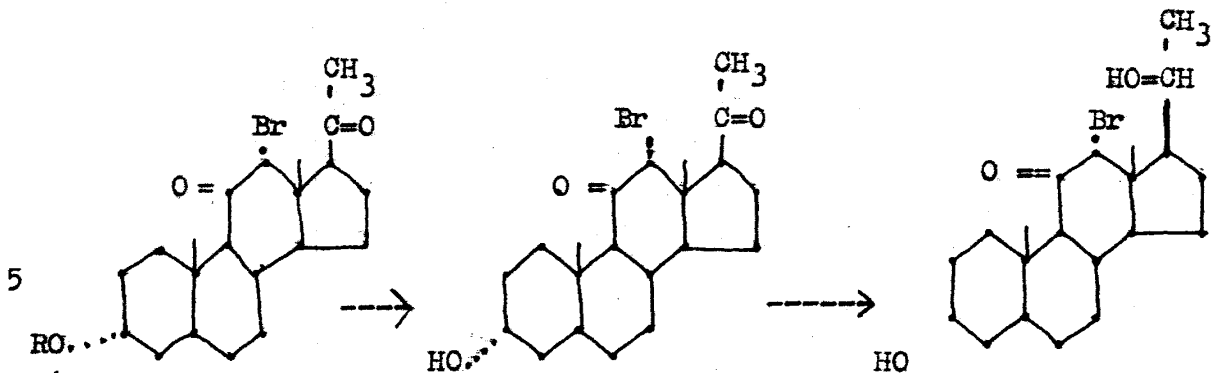


epoxi-pregnano-3 α ,20-diol resultante a 11 β ,12 β -epoxipreg-
nano-3,20-diona, producto intermedio conocido en la prepa-
ración de 12 α -halo-11 β -hidroxiprogesteronas.

5 Esta serie de operaciones puede representarse por el
siguiente esquema.



242241



30



Los nuevos compuestos de esta invención están representados por las fórmulas IV y V, donde el grupo 20-hidroxi puede estar en la posición alfa o en la beta.

5 Para preparar los 11β , 12β -epoxipregnano- 3α , 20-dioles de esta invención, puede reducirse un ester de 12α -bromopregnano- 3α -ol-11,20-diona (por ejemplo, un ester con un ácido carboxílico hidrocarbonado de menos de 10 átomos de carbono, tal como por ejemplo los ácidos alcanoicos de peso molecular bajo) por tratamiento con un agente reductor, tal como un hidruro metálico
10 complejo (por ejemplo borohidruro de litio) y la mezcla resultante que contiene los 12α -bromopregnano- 3α , 11β , 20-trioles y sus 3 esteres puede hidrolizarse luego y deshidrobromarse por tratamiento con un reactivo básico, tal como hidróxido potásico o una sal de una base fuerte y un ácido débil (por ejemplo carbonato
15 potásico), pasando a los derivados 11β , 12β -epoxipregnano- 3α , 20-diol).

Los 11β , 12β -epoxipregnano- 3α , 20-dioles pueden prepararse también tratando 12α -bromopregnano- 3α -ol-11,20-diona con un reductor, por ejemplo un hidruro metálico complejo (por ejemplo
20 borohidruro de litio), con lo cual se forma una mezcla de los 12α -bromopregnano- 3α , 11β , 20-trioles y 11β , 12β , epoxipregnano- 3α , 20-dioles. Los 12α -bromo derivados pueden convertirse luego in situ en los epoxidervados por tratamiento con un reactivo básico, tal como hidróxido potásico o una sal de una base
25 fuerte y un ácido débil (por ejemplo carbonato potásico).

La conversión de 12α -bromopregnano- 3α -ol-11,20-diona en una mezcla de 12α -bromopregnano- 3α , 11β , 20-triol y 11β , 12β -epoxipregnano- 3α , 20-diol puede hacerse también por etapas reduciendo primeramente la 12α -bromopregnano- 3α -ol-11,20-diona
30 a 12α -bromopregnano- 3α 20 β -diol-11-ona por tratamiento con



242241

borohidruro de sodio a una temperatura baja (por ejemplo, 0° C. o menos) y haciendo reaccionar esta última con un hidruro metálico complejo, tal como borohidruro de litio, y si se desea, un agente hidrolizante como se ha descrito antes.

5 Los 11 β ,12 β ,-epoxipregnano-3 α ,20-dioles se oxidan luego, por ejemplo, tratando con un compuesto de cromo hexavalente (por ejemplo anhídrido crómico), realizando preferiblemente la reacción a una temperatura baja (por ejemplo, 0° C. o menos) empleando una solución diluida del compuesto crómico en un disolvente orgánico, tal como acetona.

La reacción da 11 β ,12 β -epoxipregnano-3,20-diona que puede convertirse luego en las 12 α -halo-11 β -hidroxiprogesteronas,

15 La 11 β ,12 β -epoxipregnano-3,20-diona puede convertirse también en las 12 α -halo-11 β -hidroxiprogesteronas, a través del nuevo intermediario 4 β ,12 α -dibromopregnano-11 β -ol-3,20-diona, que se forma por tratamiento de 11 β ,12 β -epoxipregnano-3,20-diona con bromuro de hidrógeno y bromo en una solución ácida.

20 La 4 β ,12 α -dibromopregnano-11 β -ol-3,20-diona se calienta después con un haluro de litio (por ejemplo bromuro de litio y cloruro de litio) en un disolvente de constante dieléctrica elevada, tal como dimetilformamida, con lo cual se forma la correspondiente 12 α -halo-11 β -hidroxiprogesterona (por ejemplo, 12 α -bromo-11 β -hidroxiprogesterona y 12 α -cloro-11 β -hidroxiprogesterona.

25 Esta serie de operaciones puede representarse por el siguiente esquema:

242241



5 Sobre una solución agitada de borohidruro de litio (256 mg.) en tetrahidrofurano seco (30 ml.) enfriada a 0° mediante un baño de hielo-sal, se añade gota a gota una solución de 12 α -bromopregnano-3 α -ol-11,20-diona (486 mg.) en tetrahidro-
 furano seco (20ml.). La mezcla se agita a 0° durante 5 horas y el borohidruro de litio en exceso se descompone luego añadiendo con cuidado ácido acético al 10% (se necesitan aproximadamente 5 ml.). La solución se diluye con agua (20 ml.), se
 10 extrae con cloroformo (3 x 58 ml.) y los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua (100 ml.) y se evaporan a sequedad in vacuo.

El residuo, constituido por una mezcla de 12 α -bromopregnano-3 α ,11 β ,20 α -triol (IVa), 12 α -bromopregnano-3 α ,11 β ,20 β -triol (IVb), 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 α -diol (Va),
 15 y 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 β -diol (Vb) se redissuelve en 40 ml, de metanol y se añade gota a gota, con agitación, K₂CO₃ al 10 % (4 ml.). Al cabo de 20 minutos, la solución se neutraliza con ácido acético al 10 %, se añade agua (40 ml.) y el metanol se elimina in vacuo. El residuo se extrae con cloro-
 20 formo (2 x 50 ml.) y los extractos clorofórmicos se evaporan a sequedad. El residuo se cristaliza de acetona-hexano resultando 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 β -diol (Vb), aproximadamente (298 mg.) que funden a 195-196°; $[\alpha]_D^{28}$ +36,7° (c, 0,464 en etanol); $\mu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3,0 μ .

25 **Análisis.** Calculado para C₂₁H₃₄O₃ (334,48): C, 75,40; H 10,24. Encontrado: C, 75,30; H, 10,00.

La concentración de las aguas madres da 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 α -diol (Va) aproximadamente (8 mg.), que funde a 218-220° C.

30 $[\alpha]_D^{22}$ + 47,1° (MeOH) $\mu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3,00 μ .

242241



GO. 1956

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{34}O_3$ (334,48): C, 75,40; H, 10,24. Encontrado: C, 75,33, H, 9,83.

EJEMPLO II

5 A partir de 12 α -bromopregnano-3 α -ol-11,20-diona 3-acetato (I), por reducción con borohidruro de litio.

A una solución de borohidruro de litio (400 mg.) en tetrahidrofurano seco (25 ml.) enfriada en un baño de hielo, se agrega gota a gota, con agitación, una solución de 12 α -bromopregnano-3 α -ol-11,20-diona 3-acetato (1,00 gr.) en tetrahidrofurano seco. Después de agitar a 0° durante 5 horas, se completa la reacción como se ha descrito en el ejemplo 1b para el 3-ol, resultando 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20- β -diol (Vb), aproximadamente (356 mg.), con punto de fusión 196-198°, aproximadamente, y 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 α -diol (Va) aproximadamente (12 mg.), punto de fusión de 218-220°.

15 El residuo obtenido por evaporación de las aguas madres de cristalización a sequedad in vacuo contiene una cantidad residual de los productos antes mencionados, así como 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 β -diol 3-acetato y 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 α -diol 3-acetato. Se disuelve éste en metanol (30 ml.), se añade carbonato potásico al 10 % (10 ml.) y la mezcla se deja durante la noche a la temperatura ambiente. La solución se neutraliza luego con ácido acético al 10 % y el metanol se elimina in vacuo. El residuo se reparte entre 25 cloroformo (30 ml.) y agua (30 ml.); se separa la capa cloroformica y se evapora a sequedad el disolvente. Se obtiene una cantidad adicional de 175 mg. de 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 β -diol a partir del residuo, por cristalización desde acetona-hexano.

242241



EJEMPLO III

A partir de 12 α -bromopregnano-3 α ,20 β -diol-11,20-diona (II)
mediante borohidruro de sodio, seguido de reducci3n con boro-
hidruro de litio.

A una soluci3n de borohidruro de sodio (309 mg.) en tetrahidrofurano (25 ml.) y agua (5 ml.) se agrega una soluci3n de 12 α -bromopregnano-3 α ,20 β -diol-11,20-diona (605.) en tetrahidrofurano (10ml.) y la mezcla resultante se deja a la temperatura ambiente durante 6 horas. El exceso de agente reductor se descompone con 1cido ac3tico al 10 % y el tetrahidrofurano se elimina in vacuo. El residuo se extrae con cloroformo; la fase cloroformo se lava con agua y se evapora a sequedad in vacuo. El residuo se cristaliza de metanol acuoso dando 12 α -bromopregnano-3 α ,20 β -diol-11-ona (III) (300 mg.), con punto de fusi3n 237-237,5 $^{\circ}$ [α]²⁵_D-33,0 $^{\circ}$ (etanol); $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{max } 3,00; 5,85\mu. \end{array} \right.$

An1lisis. Calculado para C₂₁H₃₃O₃Br (413,39): C, 61,01; H, 8,04; Br, 19,33. Encontrado: C, 61,42; H 8,10; Br, 19,35.

En lugar de la mezcla agua-tetrahidrofurano como disolvente puede ponerse isopropanol. En estas condiciones, la reacci3n se realiza a la temperatura ambiente en 21 horas.

Una nueva reducci3n de 12 α -bromopregnano-3 α ,20 β -diol-11-ona con borohidruro de litio en tetrahidrofurano, segun se describe en el Ejemplo Ib, seguida de epoxidaci3n con carbonato pot1sico, da 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20 β -diol (Vb).

EJEMPLO IV

11 β ,12 β -epoxipregnano-3,20-diona (VI)

A una soluci3n agitada de 1,0 gr. de 11 β ,12 β -epoxipregnano 3 α ,20 β -diol (Vb) en 100 ml. de acetona, enfriada en un ba1o de hielo, se agrega una soluci3n que contiene anhidrido cr3mico (430 mg.), 1cido sulf1rico, (689 mg) y agua (2,3 gr.)



en 20 ml. de acetona, gota a gota.

Después en 20 minutos se reduce el exceso de oxidante con etanol y el sulfato crómico precipitado se filtra y se lava con acetona. El filtrado se diluye con agua (100 ml.) y la acetona se elimina in vacuo. El residuo se extrae con cloroformo (2 x 100 ml.) y los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua (2 x 100 ml.) y se evaporan a sequedad in vacuo. La cristalización de acetona-hexano de plaquitas de 11β - 12β -epoxipregnano-3,20-diona (VI) aproximadamente (583 mg.), que funde a 143-144°, aproximadamente. El espectro infrarrojo de este compuesto es idéntico al de una muestra auténtica.

De manera análoga, puede oxidarse 11β , 12β -epoxipregnano-3 α , 20 α , diol (Va) pasando a 11β , 12β -epoxipregnano-3,20-diona.

EJEMPLO V

4, β , 12 α -dibromopregnano-11, β -ol-3,20-diona (VII)

A una solución de 213 mg. de 11β , 12β -epoxipregnano-3,20-diona en 15 ml. de ácido acético glacial, se agregan 0,2 ml. de bromuro de hidrógeno al 11 % en ácido acético, y poco después, se añaden gota a gota, mientras se agita, 1,13 ml. de una solución que contiene bromuro (98,2 mg./ml.) en ácido acético glacial. Una vez terminada la adición, se deja que continúe la reacción durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Se añaden luego 3 ml. de solución de acetato sódico al 10 % hasta que desaparece el color amarillo pajizo. La solución en ácido acético se concentra in vacuo. El concentrado se toma en 25 ml. de cloroformo, se lava con agua (2 x 25 ml.), con bicarbonato sódico diluido y nuevamente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a sequedad in vacuo. El

242241



residuo se cristaliza desde acetona-hexano dando $4\beta, 12\alpha$ -dibromopregnano- 11β - $oI-3, 20$ -diona pura (VII) (aproximadamente 218 mg.); p. de f. aproximadamente $212-214^\circ$ (desc.); $\lambda_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ 2,96; $5,78; 5,93\mu$; $[\alpha]_D^{24} + 80^\circ$ (c, 1,24 en cloroformo).

Análisis. Calculado para $C_{21}H_{30}O_3Br_2$ (490,28): C, 51,45; H, 6,16; Br, 32,60. Encontrado: C, 51,19; H, 6,31; Br, 33,16.

En lugar de ácido acético como disolvente único para la bromación, puede añadirse cloroformo hasta una relación de 1:1 de los dos disolventes.

EJEMPLO VI

12α -bromo- 11β -hidroxiprogesterona (VIIIa)

A una solución caliente de bromuro de litio (2,49 gr.) en dimetilformamida (24 ml.), se añade $4\beta, 12\alpha$ -dibromopregnano- 11β - $oI-3, 20$ -diona (475 mg.) y la solución resultante se calienta sobre baño de vapor durante 4 horas. Se añade agua (30 ml.) a la solución caliente y, al enfriar, se separan plaquitas cristalinas. Se filtra la 12α -bromo- 11β -hidroxiprogesterona, se lava con agua y se seca. Resultan unos 313 mg. Punto de fusión $213-215^\circ$. $\lambda_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ 2,95; $5,92-5,97; 6,16\mu$. Su espectro infrarrojo es idéntico con el de una muestra auténtica.

EJEMPLO VII

12α -cloro- 11β -hidroxiprogesterona (VIIIb)

Una solución de 30 mg. de $4\beta, 12\alpha$ -dibromopregnano- 11β - $oI-3, 20$ -diona y 79 mg. de cloruro de litio en 1,5 ml. de dimetilformamida, se calienta sobre baño de vapor durante 2 horas. Después se enfría la solución, se diluye con agua y los cristales resultantes se separan por filtración y se lavan con agua. Los cristales secos, después de recristalización de acetona-hexano, funden a $230-231^\circ$. El espectro infrarrojo es idéntico al de una muestra auténtica de 12α -cloro- 11β -hidroxi-

2946



242241

progesterona.

La invención puede variarse de otros modos incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones que sigue.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 21 de Junio de 1957, bajo el Nº 6671.289 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

10

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

1^a.- Un procedimiento de preparación de 11 β , 12 β -epoxipregnano-3 α , 20-diol o un 3-ester del mismo, con un ácido carboxílico hidrocarbonado que tenga menos de 10 átomos de carbono, caracterizado porque se reduce, y después se deshidrobromina, 12 α -bromopregnano-3 α -ol-11,20-diona, el 3-ester correspondiente de la misma, o la 12 α -bromopregnano-3 α , 20-diol-Li-ona.

20

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la reducción se realiza con borohidruro de litio.

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que la deshidrobromación se realiza con carbonato potásico.

25

4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la 12 α -bromopregnano-3 α -ol-11,20-diona se reduce primero a 12 α -bromopregnano-3 α , 11 β , 20-triol antes de la operación de deshidrobromación.

30



242241

5^o.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la 12 α -bromopregnano-3 α ,20 β -diol-11-ona se reduce primero a 12 α -bromopregnano-3 α ,11 β ,20 β -trioI antes de la operación de deshidrobromación.

5 6^o.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la 12 α -bromopregnano-3 α ,20 β -diol-11-ona se prepara primero reduciendo 12 α -bromopregnano-3 α -ol-11, 20-diona con borohidruro de sodio a baja temperatura.

10 7^o.-- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se oxida el 11 β ,12 β -epoxipregnano-3 α ,20-diol resultante para producir 11 β ,12 β -epoxi-pregnano-3,20-diona.

15 8^o.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por el hecho de que la oxidación se realiza a una temperatura baja con una solución diluida de un compuesto de cromo hexavalente en un disolvente orgánico.

20 9^o.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 o la 8, caracterizado porque se trata al 11 β ,12 β -epoxipregnano-3,20-diona con bromuro de hidrógeno y bromo en medio ácido para producir 4 β ,12 α -dibromopregnano-11 β -ol-3,20-diona.

25 10^o.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 caracterizado porque se trata la 4- β ,12 α -dibromopregnano-11 β -ol-3,20-diona con un haluro de litio en un disolvente orgánico de constante dieléctrica elevada para producir 12 α -halo-11 β -hidroxi-progesterona.

30 11^o.-- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizado por el hecho de que el haluro de litio es bromuro de litio o cloruro de litio y el disolvente es dimetilformamida.

242241



12^a.- Un procedimiento de preparación de esteroides.
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,
y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina
por una sola de sus caras.

Madrid,

29 AGO. 1958

P.A.

Alberto de Elzabart

MIM/.