

22 DIC. 1959

254385

P.- 18.524.-

Núm. 376 n



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

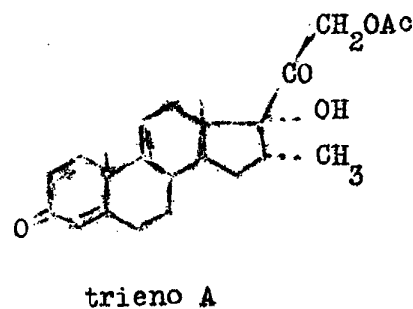
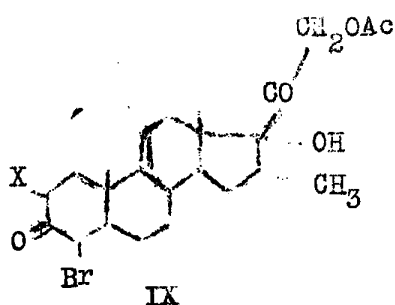
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE $\Delta^{9,11}$ -PREGNENO-DIONAS HALOGENADAS".-

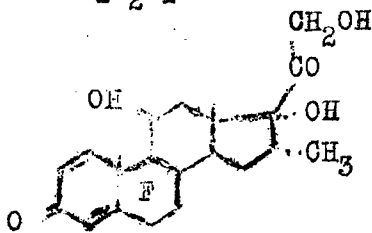
El objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de $\Delta^{9,11}$ -pregneno-dionas halogenadas, a saber, de 16 α -metil 17 α -hidroxi 21-aciloxi $\Delta^{9,11}$ -pregneno 3, 20-dionas bromadas, de fórmula general IX:





22 D

- 2 -



254385

exadecadrol

en la que X = H ó Br y Ac un radical acilo como el radical acetilo, benzoilo, exahidrobenczoilo, m-sulfobenczoilo, ciclopentilpropionilo, etc.

Estos compuestos constituyen productos intermedios interesantes para la síntesis del exadecadrol (16 α -metil 9 α -fluoroprednisolona), el más activo derivado cortisónico hasta ahora conocido; la invención los considera, pues, a título de nuevos productos industriales.

Como puede verse por la fórmula anterior, para pasar de estos compuestos al exadecadrol, si X es bromo, basta proceder a la doble desbromohidratación por los procedimientos conocidos, como por ejemplo por la acción de la colidina, o del parcarbonato de litio-halogenuro de litio en el seno de la dimetilformamida para llegar al trieno A (17 α -hidroxi 21-aciloxi 16 α -metil $\Delta^{1,4,9}$ -pregnatrieno 3, 20-diona), el cual, mediante aplicación del procedimiento descrito por Fried y Sulz, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 2273 y 1954, 76, 1455, para la preparación de la 9 α -fluorohidrocortisona, permite la formación de la función fluorhidrina (9 α -fluoro 11 β -hidroxi) del exadecadrol. Si, por el contrario, X es hidrógeno, resulta fácil pasar al mismo trieno A ya descrito en la bibliografía (si Ac = CH₃CO), según Oliveto y otros, J. Am. Chem. Soc., 1958 80, 4431, desbromohidratando en 4, 5 por los procedimientos clásicos en la química cortisónica, por ejemplo por la acción de una base piridínica o por medio de la semicarbazona, seguido de escisión de ésta. El $\Delta^{4,9}$ -dienona formada permite ob-



254385

tener seguidamente el mismo trieno A antes mencionado, efectuando la deshidrogenación 1,2 por vía microbiológica con ayuda de fermentos secretados por microorganismos de la familia de los esquizomicetos, tales como el Corynebacterium simplex o el Bacillus sphaericus. También se puede efectuar esta deshidrogenación en 1,2 mediante el bióxido de selenio. Los procedimientos descritos hasta ahora para la preparación del exadecadrol (16 α -metil 9 α -fluoroprednisolona) pasan igualmente por la $\Delta^{4,9}$ -dienona antes mencionada (Sarett y col. J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 3160 y 3161) o por el trieno A (Oliveto y otros, ibidem, páginas 4428 y 4431), pero estos procedimientos presentan el inconveniente común de una introducción precoz de la función cetol 20-21, que torna frágil a la molécula. Además, es preciso bloquear las funciones cetónicas en 3 y en 20 en forma de semicarbazonas o cetales al efectuarse la reducción del derivado 11-cetónico a derivado 11 β -hidroxilado correspondiente. En este caso, la formación de la semicarbazona y de cetales en 20 es muy difícil, como han demostrado Wendler y Tishler, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3818, a consecuencia del entorpecimiento estérico debido al resto acetoxilo en 21. Esta dificultad aumenta por el hecho de la presencia de un metilo en 16. Por efectuarse la reducción en medio alcalino, el acetoxilo en 21 es saponificado al efectuarse el tratamiento con borohidruro, siendo necesario volver a acilar en 21 mediante operaciones suplementarias.

Además, como lo demuestra la patente belga nº 568.694, las semicarbazonas de las $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3, 20-dionas son difíciles de hidrolizar, a menos que se adopten especiales precauciones. Así, Herzog y col., J. Am. Chem. Soc., 77, 4781-4784, no han podido transformar la 3, 20-disemicarbazona de

254385

220



la prednisona más que con un rendimiento del 5%.

El procedimiento según la invención evita todos los inconvenientes citados, puesto que permite evitar la introducción precoz de la función oxigenada en 21, y al no efectuarse la oxidación en 3 más que en una fase ulterior de la síntesis, permite un bloqueo único de la función cetona en 20 por la semicarbazida, siendo fácilmente preparada la semicarbazona y luego hidrolizada, debido a la ausencia de un agrupamiento aciloxi en 21. El hecho de una oxidación tardía en 3 permite, como se acaba de mostrar, un bloqueo único en 20 y por ello, una economía de reactivo, así como un mejor control de la reacción de protección. El procedimiento de la invención se distingue claramente, pues, de los procedimientos conocidos, a los cuales es superior. Para obtener los compuestos de la fórmula IX se utiliza, según el procedimiento de la presente invención, como producto inicial, la 3 d 17 d-dihidroxi 16 d-metil pregnano diona-11,20 (I), que se trata con el clorhidrato de semicarbazida en metanol, en presencia de acetato de sodio. Se aísla la 20-semicarbazona formada (II) se reduce esta última con borohidruro de potasio en tetrahidrofurano, se aísla la semicarbazona 20 de la 3 d, 11 d, 17 d-trihidroxi 16 d-metil pregnano 20-ona (III) y se regenera la función cetónica en 20 por cambio piruvico. Se trata el compuesto IV así obtenido con piridina-cloruro de metanosulfonilo en dimetilformamida, se aísla después de deshidratación la $\Delta^{9,11}$ 3 d, 17 d-dihidroxi 16 d-metil pregneno 20-ona (V) y se trata esta última con bromo en metanol con miras a la obtención del derivado 21-bromado (VI). Este último es acetoxilado con acetato de sodio en dimetilformamida o cualquier otro reactivo apropiado. Se aísla la $\Delta^{9,11}$ 3 d, 17 d-dihidroxi 16 d-metil 21-acetoxi pregneno 20-ona (VII), se oxida ésta última en 3 con ácido crómico y se broma seguidamente el compuesto VIII, según los procedimientos habituales, con miras a la obtención del derivado 4-monobromado ó



254385

2,4 dibromado, IX.

Naturalmente, el modo de ejecución del procedimiento se
guidamente descrito no es más que una forma de realización pre-
ferente. Sin apartarse por ello del campo de la invención, se
5' puede hacer variar la naturaleza de los disolventes, incluso de
los agentes de oxidación, de reducción o de acilación empleados,
a condición de que se conserve el orden de la sucesión de las
operaciones que figuran en la parte descriptiva de la presente
solicitud.

10 El siguiente ejemplo, ilustra la invención, sin limitar
la sin embargo.

Fase 1.- Obtención de la semicarbazona-20 de la 3 α ,
17 α -dihidroxi 16 α , - metil pregnano diona 11,20 (Fórmula II).

15 Se disuelven 100 g. de 3 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil
pregnano diona 11,20 (I), obtenidos y purificados según la so-
licitud de patente española No. 254.144, presentada el 12 de Di-
ciembre de 1959, titulada: "Un procedimiento de preparación de
corticosteroides sustituidos" de la solicitante, en 500 cm³. de
20 metanol, se añaden 35 g. de clorhidrato de semicarbazida, y
luego 43 g. de acetato de sodio y se lleva al reflujo con agi-
tación durante doce horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría,
se vierte en 2 litros de agua, se aspira a la trompa, se lava
con agua y se seca al vacío. Se obtienen así 111 g. (96%) de
25 semicarbazona 20 de la 3 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil pregnano
diona-11,20 (II), que se presenta en forma de pequeños cristales
blancos, F. 268-272° C.

Este producto es nuevo.

30 Fase 2.- Obtención de la semicarbazona 20 de la 3 α ,
11 α , 17 α -trihidroxi 16 α - metil pregnano 20 - ona.

254385

72 D



(Fórmula III).

Se suspenden 100 g. de senicarbazona 20 de la 3 α , 17 α ,
dihidroxi 16 α -metil pregnano diona-11, 20 (II), obtenidos se-
gún la fase precedente, en una mezcla de 1 litro de tetrahidro-
5 furano y 1 litro de agua, se enfría en un baño de hielo y se
añaden 40 g. de borohidruro de potasio. Se agita durante quince
horas manteniendo la temperatura entre 0 y + 5 C° , se lleva a
20 C° y se agita durante otras veinte horas más. Se lleva el
pH de la mezcla de reacción a 7-7,5 mediante adición de unos
10 45 cm^3 de ácido acético, se destila el tetrahidrofurano al va-
cío, se ajusta el pH a 6 mediante adición de ácido acético y se
añade 1 kg. de hielo triturado, Se aspira a la trompa, se lava
con agua y se seca a 100 C° al vacío, para obtener 101 g., o sea
un rendimiento cuantitativo de senicarbazona 20 de la 3 α ,
15 11 α , 17 α -trihidroxi 16 α -metil pregnano ona-20 (III).

Esto producto no está descrito en la bibliografía.

Fase 3.- Obtención de la 3 α -acetoxi 11 α , 17 α -di-
hidroxi 16 α -metil pregnano 20-ona (Fórmula IV).

20 Se mezclan 40 cm^3 de ácido pirúvico y 50 cm^3 de agua,
se calienta a 60 C° , y se añaden 50 g. de senicarbazona 20 de
la 3 α , 11 α , 17 α -trihidroxi 16 α -metil pregnano 20-ona
(III), obtenida según la fase precedente. Se agita durante dos
horas a 58-60 C° , luego se introducen 200 cm^3 de agua en la
25 mezcla de reacción, manteniendo la temperatura aproximadamente
a 60 C° . Se agita durante una hora más, se enfría a + 5 C° , se
agita durante una hora, se aspira a la trompa y se lava con una
solución acuosa al 10% de carbonato sódico y luego con agua. Se
seca a 60 C° al vacío, se introduce el producto en una mezcla de
30 83 cm^3 de piridina y 83 cm^3 de anhídrido acético y se abandona

22 DIC



254385

durante quince horas a 152 C. Se vierte seguidamente en una mezcla constituida por 415 cm³ de agua, 415 g. de hielo triturado y 163 cm³ de ácido clorhídrico a 222 Bé. Se agita durante una hora, se aspira a la trompa, se lava con agua, con bicarbonato sódico y agua, y luego se seca a 602 C. al vacío. Se obtienen así 46,5 g. (96%) de 3 α -acetoxi 11 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil pregnano 20-ona (IV) en bruto, que se recrystaliza en acetona, con un rendimiento del 70%. F. = 173-1752 C., $[\alpha]_D^{20} = + 722 \pm 1$ (c = 0,5% acetona), índice de saponificación = 138 \pm 2 (teoría, 138).

Este producto es nuevo.

Fase 4.- Obtención de la $\Delta^{9,11}$ 3 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil pregnano 20-ona (Fórmula V).

Se disuelven 20 g. de 3 α -acetoxi 11 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil pregnano 20-ona (IV), obtenida según la fase precedente, en 100 cm³ de dimetilformamida, se añaden 12 cm³ de piridina, luego 10 cm³ de cloruro de metano-sulfonilo, se eleva la temperatura a 402 C. Se deja enfriar durante seis horas agitando, y luego se vierte, con agitación, en una mezcla de 50 cm³ de agua y 500 g. de hielo pulverizado.

Se agita durante quince minutos, se aspira a la trompa, se lava con agua y se pone en suspensión en 200 cm³ de metanol, se agita y se añaden 10 cm³ de lejía de sosa a 362 Bé. Se continúa la agitación durante tres horas y se acidifica a un pH de 6 mediante unos 10 cm³ de ácido acético, Se vierte sobre 1 kg. de hielo triturado, se agita durante una hora, se aspira a la trompa y se lava con agua, secándose luego a 802 C. Se obtienen así 17 g. (99%) de $\Delta^{9,11}$ 3 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil pregnano 20-ona (V) F. = 1832 C.

254385

22 D



El producto es nuevo.

Fase 5.- Obtención de la $\Delta^{9,11} 3\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi 16 α -metil 21-bromo pregneno 20-ona (Fórmula VI).

Se disuelven, a 30 $^{\circ}$ C., 100 g. de $\Delta^{9,11} 3\alpha, 17\alpha$ -di-
5 hidroxil 16 α -metil pregneno 20-ona (V), obtenida según la fase precedente, en 500 cm³ de metanol, se añaden 243 cm³ de una solución al 20% de bromo en metanol y se vierte en una mezcla de 2.500 cm³ de agua y 2.500 g. de hielo triturado. Se agita durante media hora, se aspira a la trompa, se lava con agua y
10 se seca a 40 $^{\circ}$ C. Se obtienen así 122 g. (99%) de $\Delta^{9,11} 3\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi 16 α -metil 21-bromo pregneno 20-ona que contiene 18% de bromo (teoría, 18,8%).

El producto es nuevo.

15 Fase 6.- Obtención de la $\Delta^{9,11} 3\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi 16 α -metil 21-acetoxi pregneno 20-ona (Fórmula VII).

Se disuelven 20 g. de $\Delta^{9,11} 3\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi 16 α -metil 21-bromo pregneno 20-ona (VI), obtenida según la
20 fase precedente, en 100 cm³ de dimetilformamida, se añaden 10 g. de acetato sódico, 1 cm³ de ácido acético y 1 cm³ de agua, se lleva a 65 $^{\circ}$ C. y se agita durante dos horas. Se enfría a 20 $^{\circ}$ C, y se vierte en una mezcla de 750 cm³ de agua y 250 g. de hielo triturado. Se agita durante treinta minutos, se aspira a la trompa,
25 se lava con agua y se seca a 80 $^{\circ}$ C. para obtener 18,6 g. (98%) de $\Delta^{9,11} 3\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi 16 α -metil 21-acetoxi pregneno 20-ona en bruto, que se purifica en acetona con un rendimiento del 88%, F. 223 $^{\circ}$ C., $n_D^{20} = + 52,2 \pm 1$ (c = 0,5%, acetona).

30 El producto es nuevo.



22. DIO

254385

Fase 7.- Obtención de la $\Delta^{9,11}$ 16 α -metil 17 α -hidroxi 21-acetoxi pregneno 3, 20-diona (Fórmula VIII)

Se disuelven, a una temperatura inferior a 10^o C., 10 g. de ácido crónico en 100 cm³ de piridina. Se deja subir la temperatura a 20^o C., y luego se añade, durante media hora, una solución de 10 g. de $\Delta^{9,11}$ 3 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil 21-acetoxi pregneno 20-ona (VII), preparada según la fase precedente, en 100 cm³ de piridina. Se agita a 20^o C., durante dieciséis horas, se filtra y se extrae el insoluble con 100 cm³ de dicloroetano hirviente y se añade a la solución piridínica una mezcla de 500 g. de hielo triturado y 500 cm³ de agua. Se agita durante media hora, se aspira a la trompa, se lava con agua y se seca a 80^o C. para obtener 7,6 gr. (76%) de $\Delta^{9,11}$ 16 α -metil 17 α -hidroxi 21-acetoxi pregneno 3, 20-diona (VIII), F. = 223^o C., $n_D^{20} = + 36,2 \pm 1,5$ (c = 0,5%, acetona). De la solución dicloroetánica, después de lavados con agua para eliminar la piridina y destilación del dicloroetano, se aislan todavía 1,3 g. lp que lleva el rendimiento al 89%. Este producto no ha sido descrito todavía.

20 Fase 8.- Obtención de la $\Delta^{9,11}$ 4-bromo 16 α -metil 17 α -hidroxi 21-acetoxi pregneno 3, 20-diona.

Se disuelven 50 g. de $\Delta^{9,11}$ 16 α -metil 17 α -hidroxi 21-acetoxi pregneno 3, 20-diona en 1.500 cm³ de dicloroetano, se enfría la solución a 0^o C., se añaden 0,5 cm³ de ácido bromhídrico 60^o Bé y luego 1 g. de bromo. Desde el comienzo de la reacción, se introducen en la solución, durante cinco minutos y manteniendo la temperatura a 0^o C., 20,8 g. de bromo. Se vierte en 450 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se aspira a la trompa, se lava con agua, con acetona, y



se seca al vacío para obtener 34 g. de $\Delta^{9,11}$ 4-bromo 16 α -
 metil 17 α -hidroxi 21-acetoxi pregneno 3,20-diona. Los lico-
 res de lavado son reagrupados y unidos a las aguas madres de
 cristalización; se decanta la fase dicloroetánica, se extrae
 5 la fase acuosa con dicloroetano, se reúnen las fases orgánicas,
 se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad al vacío.
 Se empasta el residuo cristalizado en 20 cm³ de acetona, se
 hiela durante treinta minutos, se aspira a la trompa, se lava
 por empaste con acetona y se seca al vacío para obtener una se-
 10 gunda recogida de 11,5 g. de $\Delta^{9,11}$ 4-bromo 16 α -metil 17 α -
 hidroxi 21-acetoxi pregneno 3,20-diona.

El rendimiento global de la operación es del 75%.

El producto se presenta en forma de pequeños cristales
 incoloros, $[\alpha]_D^{20} = + 60 \pm 2$ ($c = 0,5\%$, cloroformo). Todavía
 15 no ha sido descrito.

Análisis: Br, 16,6 a 17% (teoría, 16,6%).

Fase 9.- Obtención de la $\Delta^{9,11}$ 2,4-dibromo 16 α -
 metil 17 α -hidroxi 21-acetoxi pregneno diona-3,20.

Se disuelven 20 g. de $\Delta^{9,11}$ 16 α -metil 17 α -hidroxi
 21-acetoxi pregneno 3,20-diona en 400 cm³ de dioxano, se enfría
 20 a 14 $^{\circ}$ C. y se añaden, poco a poco, 210 cm³ de una solución al
 10% de bromo en ácido acético. Se vierte la mezcla de reacción
 en una mezcla de 800 cm³ de agua y 800 g. de hielo, se aspira
 a la trompa, se lava con agua, se seca al vacío y se obtienen
 25 así 27,2 g. (98%) de $\Delta^{9,11}$ 2,4-dibromo 16 α -metil 17 α -hi-
 droxi 21-acetoxi pregneno diona 3,20, F. 232 $^{\circ}$ C., $[\alpha]_D^{20} =$
 $+ 40 \pm 2$ ($c = 1\%$, cloroformo).

Análisis: Br, 28,5% \pm 0,5 (teoría: 28,52%).

Este producto es nuevo.



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 5 de Enero de 1959, bajo el número PV. 783.276, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

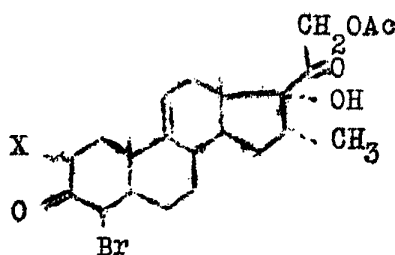
5

N O T A

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

10

12. - Un procedimiento de preparación de $\Delta^{9,11}$ -pregnenodionas halogenadas, de fórmula:



15

en la que X = H ó Br y Ac es un radical acilo, tal como acetilo, benzóilo, exahidrobencóilo, m-sulfobencóilo, ciclopentilpropionilo, etc., caracterizado especialmente por los siguientes detalles; considerados separadamente o en combinación: Se trata la 3 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil pregnano 11,20-diona con clorhidrato de semicarbazida en un disolvente apropiado, se aísla la 20-semicarbazona formada, se reduce ésta última mediante los borohidruros alcalinos en tetrahidrofurano, se aísla la semicarbazona 20 de la 3 α , 11 α , 17 α -trihidroxi 16 α -metil pregnano 20-ona formada, se regenera la función cetónica en 20 mediante cambio pirúvico, se crea el doble enlace 9-11 por deshidratación, se aísla la $\Delta^{9,11}$ 3 α , 17 α -dihidroxi

20

254385

22



16 α -metil pregneno 20-ona, se trata esta última con bromo con vistas a la obtención del derivado 21-bromado correspondiente, se acetoxila este último en 21 con acetato sódico en dimetilformamida o cualquier otro reactivo apropiado, se aísla la $\Delta^{9,11}$

5 3 α , 17 α -dihidroxi 16 α -metil 21-acetoxi pregneno 20-ona, y se oxida esta última en 3 con ácido crómico y se bromura según los procedimientos habituales, con vistas a la obtención del derivado 4-monobromado ó 2,4-dibromado.

10 2º. -- Un procedimiento de preparación de $\Delta^{9,11}$ -pregnenodionas halogenadas.

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

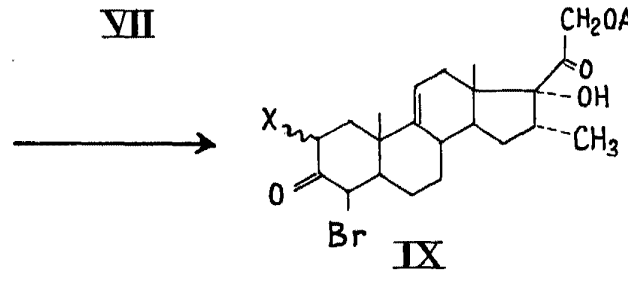
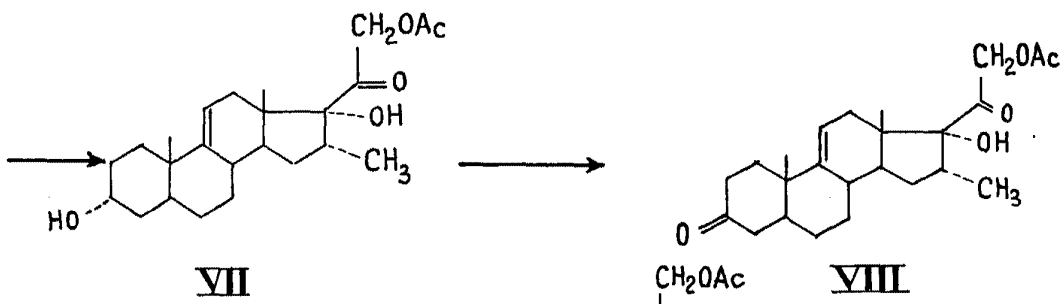
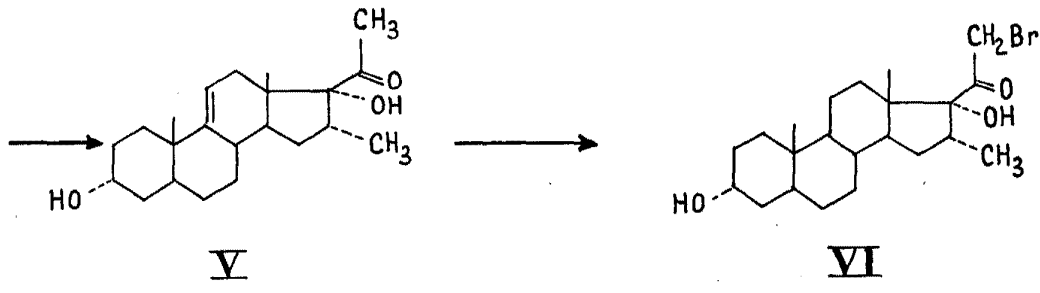
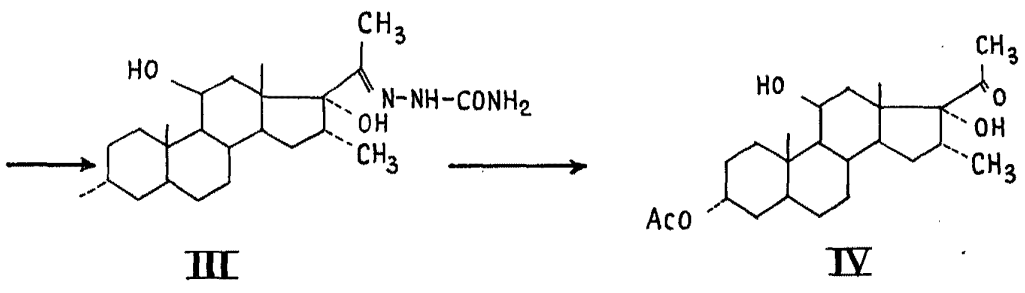
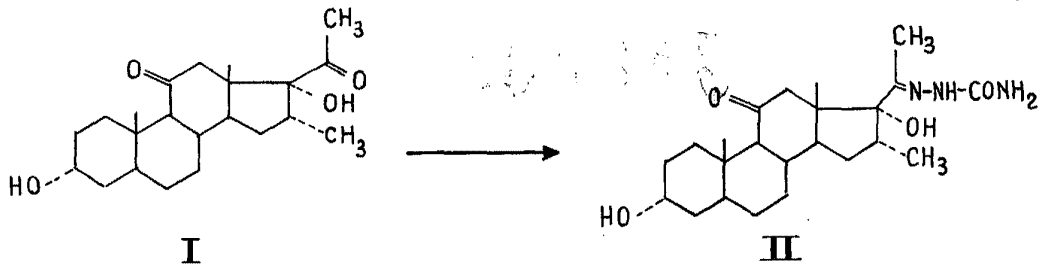
Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 22 DIC. 1959

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder



Alberto de Hualde
 Director de Estudios
 I. C. S.