

26 FEB 1960



P.- 18.618

378 n

254791

254791

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

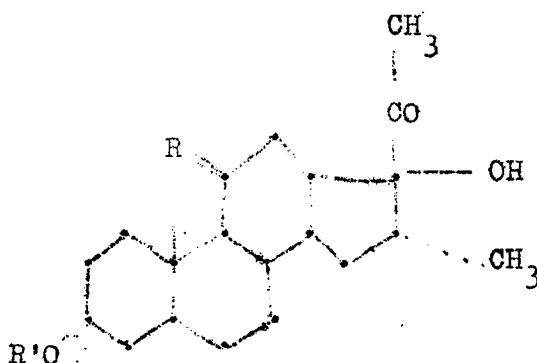
a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE,
entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des In-
valides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CETOESTEROIDES SUS-
TITUIDOS"

La presente invención tiene por objeto un pro-
cedimiento de preparación de cetoesteroides y más es-
pecialmente de 16 α -metil 17 α -hidroxilo pregnano
20-onas de fórmula general V

5

10



V

en la cual R=H₂ u O y R'=H o un radical acilo, pudien-
do encontrarse el grupo R'O en posición α o β .



254791

Estos compuestos son productos intermediarios de la síntesis de la 11 β , 17 α , 21-trihidroxi 16 α -metil 9 α -fluoro Δ^1-4 -pregnadieno 3,20-diona, compuesto descrito ya por Sarett y col. (J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 3161).

En ensayos sobre animales, este último derivado acusa una actividad tal que se utiliza en clínica a dosis de 7 a 10 veces menores que los corticosteroides más activos utilizados anteriormente.

Para sintetizar las pregnano dionas hidroxiladas, V, (R=O), se parte, de acuerdo con la bibliografía (Sarett y col., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 3160) de una 3 α -aciloxi Δ^1-16 -pregneno 11,20-diona o, según Oliveto y col., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 4431, de una 3 β -hidroxi Δ^1-16 -pregneno 20-ona. En los dos casos, se introduce el metilo en 16 α mediante el reactivo de Grignard, con pequeños rendimientos, a causa de la dificultad de conseguir la adición en 1,4 sin atacar las funciones carbonilo en 20 y 11. Así, en su patente belga No. 568.015 del 24 de Mayo de 1.958, la Sociedad Merck indica un rendimiento de 25% aproximadamente. El compuesto 16 α -metilado formado se hidroxila en 17 por el procedimiento de Gallagher (J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 882) por enolización de la función cetona en 20, formación del epóxido sobre el doble enlace 17,20 creado y saponificación de este epóxido. Esta última operación deja en libertad al mismo tiempo el hidroxilo en 3 que, si no está previamente protegido, se acetila durante la enolización.

Como la Sociedad solicitante lo ha indicado ya en su solicitud de patente española nº 254.144, presen-

254791

267



tada el 12-12-59 por "Un procedimiento de preparación de corticosteroides sustituidos", la metilación en el carbono 16 hace difícil la obtención en estado puro de los derivados hidroxilados en 17 por este método, resultando, en efecto, difícil pasar en esta segunda etapa de un rendimiento de 40 a 50 %.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, se evitan los inconvenientes antes mencionados operando de acuerdo con el esquema que se adjunta al final de la descripción, del modo siguiente:

Se epoxida, preferentemente por la acción del agua oxigenada, una 3α , o 3β -aciloxi 16-metil Δ^{16} -pregneno 20-ona, I, que tenga o no una función cetónica en posición 11. Los compuestos I se obtienen por termolisis de la pirazolina formada por acción del diazometano sobre una 3α -aciloxi Δ^{16} -pregneno 20-ona correspondiente. Esta epoxidación efectuada en medio alcalino produce simultáneamente la liberación del hidroxilo en 3α y se llega así a la 16β -metilpregneno 20-ona epoxidada, II. Una acilación en 3 por medio de un anhídrido de ácido o de otro derivado funcional de ácido en presencia de una base orgánica terciaria conduce al epoxido 3α -o 3β -acilado, III, sobre el cual se hace reaccionar un ácido fuerte, por ejemplo un ácido halohídrico en condiciones bien determinadas.

En efecto, se ha encontrado, y en contra de todo lo que podía esperarse, que los hidrácidos, a concentraciones relativamente elevadas, (por ejemplo del orden de 30 %), no conducen a una bromhidrina (17α -OH- 16β -Br) o a un compuesto no saturado, como

254791

25



podría esperarse, sino a la 3 α -acetoxi 16-halometil
 Δ 16-17 -pregneno 20-ona. En cambio, los hidrácidos
 diluidos (por ejemplo a concentraciones inferiores a
 10 %) conducen, según la manera en que se emplean, a
 los resultados característicos de la invención.

Así, por ejemplo, la acción del ácido clorhídrico diluido en el ácido acético o en otro disolvente (por ejemplo éter) sobre el epóxido acilado III conduce a la 3 α -acetoxi 16-metileno 17 α -hidroxilo pregnano 20-ona correspondiente, IVa. Se obtiene el mismo resultado reemplazando el ácido clorhídrico por el ácido yodhídrico, introducido muy rápidamente, o aún, añadiendo el epóxido a una solución diluida del mismo hidrácido.

En cambio, si se añade lentamente el ácido yodhídrico a la solución del epóxido acilado III, se llega a la 3 α -aciloxi 16-metil 17 α -hidroxilo
 Δ 15-16 -pregneno 20-ona, IVb, correspondiente. El ácido clorhídrico introducido muy lentamente da un resultado semejante, pero con rendimientos mucho peores.

Por reducción del doble enlace exocíclico de IVa, o del doble enlace endocíclico de IVb, se obtienen principalmente los compuestos V en forma de derivados acilados (R'=acilo) (3-aciloxi 17 α -hidroxilo 16 α -metilpregnano 20-onas) con o sin una función cetónica en 11, según sea el producto de partida. Este resultado no era de esperar, puesto que, por ejemplo, la hidrogenación de los compuestos I da el derivado 16 β -metilado correspondiente en tanto que, de acuerdo con el procedimiento de la invención, se obgiene principal-

254791

26



mente el derivado 16 α -metilado, quedando disueltas en las aguas madres de cristalización las pequeñas cantidades de isómero (β) que se forman simultáneamente. Por saponificación de V en forma de derivado acilado (R'-acilo) se llega a las 3, 17 β -dihidroxi 16 α -metilpregnano 20-onas (R'=H).

Como se acaba de indicar, el procedimiento de acuerdo con la invención, permite, por lo tanto, por primera vez, llegar a derivados 16 α -metilados, partiendo de los compuestos I utilizables hasta ahora únicamente para la obtención de derivados 16 β -metilados. Se aplica igualmente a productos I 3 α -aciloxilados y a 3 β aciloxilados; es decir, se pueden utilizar, por ejemplo, como productos de partida, una 3 α -aciloxi 16 α -metil Δ^{16} -pregneno 11,20-diona o una 3 β -aciloxi 16 α -metil Δ^{16} -pregneno 20-ona fácilmente accesibles, la primera a partir de una 3 α -aciloxi Δ^{16} -pregneno 11,20-diona, y la segunda a partir de la pregnadienolona del comercio, de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía (Wettstein, Helv. Chim. Acta, 1944, 27, 1803) y, además, se pueden convertir para su utilización los derivados V (R=H₂) que no lleven función cetónica en 11, en compuestos V (R=O) sometiéndolos a la hidroxilación biológica en 11 de acuerdo con los procedimientos conocidos, seguida de una oxidación crónica.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla, sin embargo, particularmente en cuanto se refiere a la elección del producto de partida, cuya característica fundamental es el doble enlace 16-17.

254791



Ejemplo I: Preparación de la 3 α ,17 α -dihidroxi-
lo 16 α -metilpregnano 11,20-diona, V,
partiendo de la 3 α -acetoxi 16 α -metil
 Δ 16-pregneno 11,20-diona, I (R = O,
R' = CH₃CO).

Etapa 1: Preparación de la 3 α -hidroxilo 16 α -metil
16,17 α -epoxipregnano 11,20-diona, II, (R = O,
R' = H)

Se disuelven a la temperatura ambiente 1,5 gr. de
10 diona I en 80 cc. de metanol y se añaden sobre esta so-
lución 3 cc. de sosa 4N manteniendo la temperatura a 15°C.
por enfriamiento exterior por medio de un baño de hielo.
Se añaden después 6 cc. de perhidrol de 110 volúmenes,
se mantiene durante 30 minutos entre 15 y 20 ° C. y se de-
15 ja hasta el día siguiente en la nevera, después de lo
cual se añaden otros 6 cc. de perhidrol de 110 volúmenes,
se mantiene durante 30 minutos entre 15 y 20° C. y se
deja en reposo durante una noche en la nevera. Al día
siguiente se precipita la mezcla reaccional en agua helada,
20 da, se aspira a la trompa la 3 α -hidroxilo 16 β -metil
16,17 α -epoxipregnano 11,20-diona, II, que se lava con
agua hasta que las aguas de lavado sean neutras. Después
de secar, se obtienen 1,2 gr. (o sea un rendimiento de
85 %) de diona II, p. de f. = 176-177° C., suficiente-
25 mente pura para continuar las reacciones. Para el análi-
sis, se recristaliza en acetato de etilo. P. de f. =
177,5° C., $\frac{D}{D}^{20} = + 97^{\circ} \pm 1$ (c = 1 %, cloroformo).
Soluble en ácido acético (3 volúmenes), acetato de etilo
(6 volúmenes), acetona y disolventes clorados; poco so-
30 luble en éter isopropílico y en los alcoholes etílico y
metílico, insoluble en el agua, el éter etílico y el



ciclohexano.

Análisis : $C_{22}H_{32}O_4 = 360,5$

254791

Calculado: C % 73,93 H % 8,9

Encontrado: 73,9 9

5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa 2: Preparación de la 3 α -acetoxi 16 β -metil

16 α -17 α -epoxipregnano 11,20-diona, III,

(R = O, R' = CH₂CO) a partir del compuesto

II.

10

Se calientan a ebullición a reflujo durante 1 hora y media, 1,5 gr. de compuesto II, 1,5 cc. de piridina y 3 cc. de anhídrido acético. Se enfría a la temperatura ambiente y se vierte sobre una mezcla de agua e hielo en la que se deja en reposo durante 30 minutos para que se destruya el exceso de anhídrido acético. Se aspira a la trompa el compuesto III bruto y se lava por empastado con agua destilada y se seca. Se obtienen 1,67 gr. de compuesto III (o sea, un rendimiento de 99,7 %) que puede utilizarse directamente para seguir las demás operaciones. P. de f. = 164° C.

15

20

Para el análisis, se recristaliza en etanol. P. de f. = 166-166,5° C., $n_D^{20} = 1,092$ ($d_4^{20} = 1,092$, cloroforno). El espectro ultravioleta acusa la ausencia del grupo Δ^{16} -eno 20-ona.

25

El producto es muy soluble en los disolventes clorados, soluble en benceno, tolueno y acetato de etilo; poco soluble en etanol, metanol y éter isopropílico; muy poco soluble en éter de petróleo y ciclohexano; insoluble en agua.

30



Análisis: $C_{24}H_{34}O_5 = 402,51$

254791

Calculado: C % 71,6 H% 8,5

Encontrado: 71,8 8,6

5 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa 3a: Preparación de la 3 α -acetoxi 17 α -hidroxilo 16-metilenopregnano 11,20-diona, IVa
(R = O, R' = CH₃CO) a partir del epóxido
III.

10 1 $^{\circ}$ En 50 cc. de ácido acético enfriado exteriormente con agua fría, se hace pasar una corriente de ácido clorhídrico gaseoso anhidro hasta que acuse aproximadamente 6 % de ácido clorhídrico en peso, y se introducen, 2 a 5 minutos, por medio de una ampolla de bromo, 12 cc. de esta solución, con agitación mecánica en una suspensión de 4 gr. de epóxido acetilado III en 8 cc. de éter anhidro enfriado a 0 $^{\circ}$. La disolución se realiza lentamente en 10 minutos aproximadamente y el compuesto IVa comienza a cristalizar 10 minutos después de la disolución. Se continúa agitando todavía 30 minutos, se aspira a la trompa el derivado IVa, se lava con éter hasta que desaparezca la acidez en el éter de lavado y se seca. Se obtienen 2,6 gr.-2,8 gr. (o sea, un rendimiento de 65 a 70%) de compuesto 17 α -hidroxilado IVa, p. de f. 218 $^{\circ}$, que puede utilizarse para continuar las operaciones. Por evaporación de las aguas madres y precipitación con agua, se obtienen todavía 0,8 gr. de una segunda recogida fácil de purificar por cristalización.

25 30 Para el análisis, se recristaliza la primera recogida en metanol. Prismas incoloros. P. de f. = 225 $^{\circ}$,



254791

$\alpha_D^{20} = -14^\circ$ ($c = 1\%$, cloroformo), soluble en frío en los disolventes clorados, soluble en caliente y poco soluble en frío en metanol, etanol, acetato de etilo y éter isopropílico.

5 Análisis: $C_{24}H_{34}O_5 = 402,51$

Calculado: C % 71,6 H % 8,5 O % 19,9
Encontrado: 71,8 8,5 20,3

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 2º Se disuelve 1 gr. de epóxido acetilado III en 7 cc. de ácido acético y se añaden de una sola vez, a 15-20º, 5 cc. de una solución de ácido yodhídrico preparada mezclando 5 cc. de solución acuosa de ácido yodhídrico al 57 % con 20 cc. de ácido acético. Después de 10 minutos, se añaden 15 cc. de agua, se aspira a la trompa, se lava y se secan los cristales. Se obtienen 0,66 gr. del derivado IVa, p. de f. 199º C. (o sea, un rendimiento de 66 %). Después de purificación en metanol, funde a 221º C.

15
20 Etapa 3b: Preparación de la 3 α -acetoxi 17 α -hidroxilo 16-metil Δ^{15-16} -pregneno 11,20-diona, IVb (R = O, R' = CH₂CO) a partir del epóxido III.

25 En una solución de 4 gr. de epóxido III, obtenido según la etapa 2, en 28 cc. de ácido acético, se introducen, con agitación mecánica, por medio de una ampolla de bromo, 20 cc. de una solución de ácido yodhídrico al 18 % en ácido acético tomada sobre la mezcla de 5 cc. de solución de ácido yodhídrico al 57 % en una cantidad suficiente de ácido acético para 25 cc. La introducción
30

254791



lenta dura un cuarto de hora aproximadamente; se agita
todavía durante otro cuarto de hora a la temperatura am-
biente y después de añaden lentamente 40 cc. de agua,
rascando para iniciar la cristalización. Al cabo de me-
5 dia hora de agitación, se aspira a la trompa, se lava
con agua hasta neutralidad y se seca. Se obtiene de
2,6 a 2,8 gr. de derivado 17 α -hidroxilado IVb, p. de
f. 191 $^{\circ}$ (o sea, un rendimiento de 65 a 70 %) que puede
utilizarse para seguir las reacciones. Para el análisis,
10 se le recrystaliza en metanol. P. de f. = 195 $^{\circ}$ C.,
 $[\alpha]_D^{20} = -16^{\circ}$ (c = 1 %, cloroformo). El compuesto IVb
se presenta en agujas bastante grandes. Soluble en los
disolventes clorados y en acetona; bastante soluble en
acetato de etilo, soluble en caliente y poco soluble en
15 frío en metanol, etanol y éter isopropílico.

Análisis: $C_{24}H_{34}O_5 = 402, 51$

Calculado: C % 71,6 H % 8,5 O % 19,9

Encontrado: 71,8 8,6 19,8.

Este producto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapa 4a: Preparación de la 3 α -acetoxi 17 α -hidro-
xilo 16 α -metilpregnano 11,20-diona, V
(R = O, R' = CH₂CO) a partir del deri-
vado IVa.

25 En un aparato de hidrogenar, se pone en suspensión
1 gr. de compuesto IVa en 80 cc. de etanol y se agita.
La disolución es casi total: se añade después negro pa-
ladiado preparado según las técnicas usuales partiendo
de 500 mg. de negro y 0,5 cc. de una solución de cloruro
paladioso al 20% de paladio. Después de haber purgado
30

254791

26 FL



5 el aire, se hidrogena. La absorción de la cantidad teórica de hidrógeno tiene lugar en 15 minutos. Se agita todavía durante 20 minutos en atmósfera de hidrógeno, se filtra el negro y se lava con alcohol. El filtrado y el alcohol de lavado reunidos se evaporan a sequedad en vacío y el residuo se recoge en 2 cc. de etanol. Se enfría con hielo, se aspiran a la trompa los cristales y se secan. Se obtienen 750 mg. de compuesto V, P. de f. = 186° C., $\alpha_D^{20} = + 54,5^{\circ}$ ($c = 1\%$, cloroformo).

10 Después de cristalización en etanol, el producto se presenta en cristales cuadrados mientras que cristaliza en agujas en el éter isopropílico.

15 Muy soluble en los disolventes clorados, soluble en etanol, éter isopropílico; poco soluble en éter etílico e insoluble en el agua.

Análisis: $C_{24}H_{36}O_5 = 404,52$

Calculado: C % 71,25 H % 8,97 O % 19,77.

Encontrado: 71,4 8,9 19,8

20 Etapa 4b: Preparación de la 3 α -acetoxi 17 α -hidroxilo 16 α -metilpregnano 11,20-diona, V
(R = O, R' = CH₃CO) a partir del derivado
IVb.

25 Se opera como se ha indicado en la etapa 4a sobre 1 gr. de compuesto IVb. La hidrogenación se realiza algo más lentamente y el rendimiento en producto cristalizado, V, es de 65 %. Los puntos de fusión, poder rotatorio, análisis y espectro son rigurosamente idénticos a los del compuesto V obtenido según la etapa 4a, con el cual, después de mezclar, no da depresión del punto de fusión.

30

254791

26F



Etapa 5: Preparación de la 3^{ac}, 17^{ac}-dihidroxi-16^{ac}-metilpregnano 11,20-diona V (R = O, R' = H) a partir de su acetato V (R' = CH₃CO).

5

Se calientan a reflujo hasta disolución 1 gr. de acetato V (R' = CH₃CO) y 10 cc. de potasa metanólica normal (preparada por disolución de 8 cc. de potasa acuosa de 48° Bé. en una cantidad suficiente de metanol para 100 cc.), y después se mantiene durante 1 hora a 40-45° C. con agitación. Se precipita en agua, se aspira a la trompa, se lava con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras, se aspira y se seca. Se obtiene V (R' = H) con un rendimiento cuantitativo. El producto es idéntico al compuesto descrito en la solicitud de patente española Nº 254.144 presentada el 12-12-59, titulada: "Un procedimiento de preparación de corticosteroides sustituidos".

10

15

Ejemplo 2: Preparación de la 3^{ac}-acetoxi 16-bromometil 16,17-pregнено 11,20-diona, VI.

20

Haciendo barbotear ácido bromhídrico anhidro en 100 cc. de ácido acético se prepara una solución al 55 % en peso de ácido bromhídrico en el ácido acético, y se introducen, en 5 minutos, 40 cc. de esta solución por medio de una ampolla de bromo en una suspensión de 10 gr. de epóxido III en 20 cc. de dioxano enfriado a 0°, agitando mecánicamente, y se continúa la agitación durante 3 horas a 0° después de lo cual se vierte la mezcla reaccional espesa, que es de color amarillo anaranjado, en una mezcla de agua y de hielo. Precipita el derivado bromado

25

30

254791



VI. Se lava con agua hasta neutralidad, se seca y se
 5 recristaliza por disolución en cloruro de metileno y
 adición de éter isopropílico hasta que comienza la
 cristalización. El compuesto VI, p. de f. = 199° C.,
 es soluble en los disolventes clorados, la dimetilfor-
 mamida, la acetona; bastante soluble en frío en el áci-
 do acético; soluble en caliente en metanol y etanol de
 donde cristaliza por enfriamiento. El espectro ultra-
 violeta presenta un máx. de 251 m μ , $\epsilon = 10.550$, k/D^{20}
 10 = - 125° ($c = 1$ %, cloroformo).

Análisis: C₂₄H₃₃O₄Br = 465,42

Calculado: C % 61,93 H % 7,15 O % 13,75 Br % 17,17

Encontrado: 62,4 7,2 14,1 16,8

15 Este compuesto no está descrito en la biblio-
 grafía.

Tratado con cinc y ácido acético, da el com-
 puesto I.

La descripción de los detalles operatorios que
 figuran en los ejemplos anteriores se entiende que no
 20 es en modo alguno limitativa y no constituye más que
 un modo operatorio preferente. Así, pues, puede hacer-
 se variar las temperaturas, la naturaleza de los disol-
 ventos o emplear equivalentes técnicos de un agente
 de acilación o de saponificación sin apartarse por
 25 ésto del marco de la invención y, en lugar de utili-
 zar como producto de partida el derivado acetoxilado
 I, se puede partir de cualquier otro derivado 3-acil-
 oxilado e igualmente acilar II por anhídridos de otros
 ácidos, tales como los ácidos propiónico o benzóico,
 30 etc.

254791



Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 8 de Enero de 1.959, bajo el núm. P.V. 783.552, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

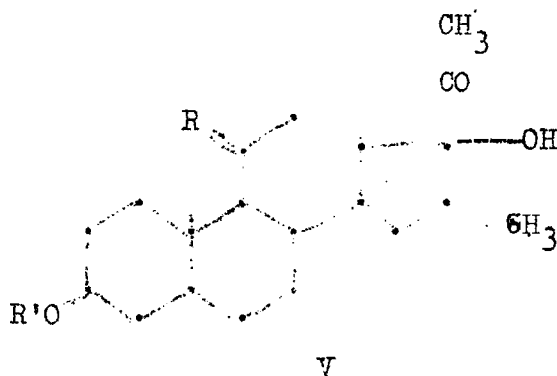
H O T A

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

1ª.- Un procedimiento de preparación de cetoesteroides sustituidos y particularmente de 3,17 α -dihidroxi-16 α -metil pregnano 20-onas de fórmula general V:

15



20

en la cual $R = H_2$ o $= O$ y $R' = H$ o un radical acilo, pudiendo encontrarse el grupo $R'O$ en posición α o β y de sus esteres en 3, caracterizado porque se forma el 16 α ,17 α -epoxido de una 3-hidroxi-16-metil Δ^{16-17} -pregneno 20-ona por acción del agua oxigenada o de otro agente de epoxidación en medio alcalino, se acila según los procedimientos conocidos este derivado, se trata por un ácido halohídrico o cualquier otro ácido fuerte diluído en un disolvente a concentraciones de preferencia inferiores a

25

30

254791

26 FEB



10 %, se reduce el derivado no saturado formado por hidrogenación catalítica a 3 β -aciloxi 17 β -hidroxilo 16 α -metilpregnano 11,20-diona, que se saponifica por los procedimientos conocidos pasando a 3 β ,17 β -dihidro-
5 xilo 16 α -metilpregnanodiona.

2 $^{\circ}$.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque el ácido halohídrico empleado es el ácido clorhídrico al 3 o 4% en ácido acético y el derivado no saturado formado es la 3 β -aciloxi 17 β -hidroxilo 16-me-
10 tileno pregnano 11,20-diona.

3 $^{\circ}$.- Un procedimiento según los puntos 1 ó 2, caracterizado porque el ácido halohídrico empleado es el ácido yodhídrico introducido lentamente, y el derivado no saturado formado es la 3 β -aciloxi 17 β -hidroxilo
15 16-metil ¹⁵⁻¹⁶ -pregneno 11,20-diona.

4 $^{\circ}$.- Un procedimiento de preparación de cetoes-
teroides sustituidos.

Tal y como se describe en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

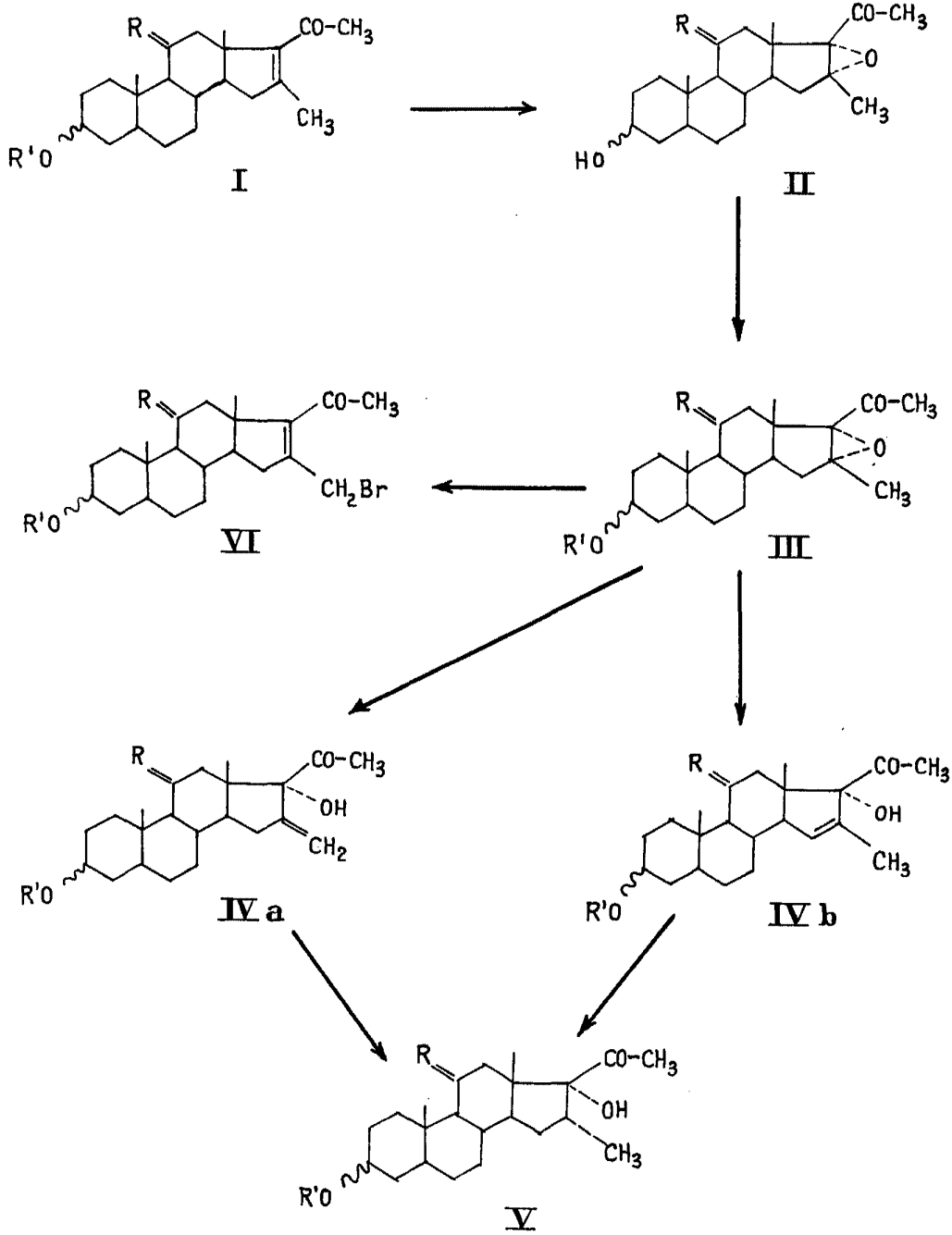
26 FEB. 1960

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Fidei

254791



Alberico de Elzaburo
Ph. D. Madrid