



255202

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

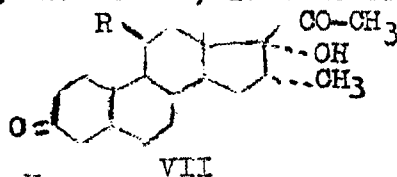
ESPAÑA

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PREGNANO-DIONAS SUSTITUIDAS"

El objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de pregnano-dionas, de fórmula general VII:



5

En esta fórmula R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$  u O.

Estas pregnano-dionas encuentran su aplicación como productos intermediarios en la fabricación del hexadecadrol (16  $\alpha$ -metil 9 $\alpha$ -fluoro prednisolona), puesto que pueden ser transformadas, si R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$ , en 17  $\alpha$ -hidroxi 21-acetoxi 16  $\alpha$ -metil  $\Delta^{9,11}$ -pregne

10



010202

no 3,20-diona, descrita en la solicitud de patente española núm.  
254.385 presentada en 22 de Diciembre 1959 titulada "Procedimien-  
to de preparación de  $\Delta^{9,11}$  - pregneno dionas halogenadas" por  
deshidratación en 9,11, e hidroxilación microbiológica en 21, par-  
5 ticularmente por los fermentos secretados por "Colletotrichum lin-  
demuthianum (ATCC 12.611), procedimiento que constituye el objeto  
de la patente inglesa núm. 807.203, seguida de acetilación por los  
procedimientos conocidos, o aun por acetoxilación por vía química  
de acuerdo con los procedimientos conocidos. Basta crear después los  
10 dobles enlaces en 1,2 y 4,5 para obtener la 17  $\alpha$  - hidroxí 21-ace-  
toxi 16  $\alpha$  - metil  $\Delta^{1,4,9-11}$  pregnatrieno 3,20-diona descrita por  
Oliveto y col. J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 4431 y que permite el  
acceso al hexadecadrol por formación de la fluorhidrina (9 $\alpha$ -fluoro  
11  $\beta$ -hidroxilo).

15 Cuando R=O, se llega, por dibromuración en dioxano o ace-  
tato de etilo, fácilmente, a la 17 $\alpha$ -hidroxí 16 $\alpha$ -metil 2,4-dibro-  
mopregnano 3,11,20-triona cuya transformación en hexadecadrol ha  
sido descrita en la solicitud de patente española nº 254.144 pro-  
sentada el 12 de Diciembre de 1959 titulada "Un procedimiento de  
20 preparación de corticosteroides sustituidos" de la solicitante.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención,  
se llega a las pregnanodionas sustituidas, VII, por la serie de  
operaciones que se indican a continuación:

25 La  $\Delta^{16-(17)}$  pregneno 3,11,20-triona, I, descrita en la  
bibliografía, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4765, se condensa con  
el diazometano en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo  
halogenado, el benceno, el tolueno o el éter. Después de aislar  
la pirazolina formada, II, se somete ésta a la termólisis, bien  
sea por calentamiento directo o bien en un disolvente de punto de



255202

ebullición elevado como el xileno, la tetralina, la decalina o los éteres del glicol. Se obtiene así la 16-metil  $\Delta^{16-(17)}$  pregnano 3,11,20-triona, III, que se transforma en dicetal, 3,20, IV, por los procedimientos usuales en química esteroide tales como la acción de un alcohol o glicol en presencia de un ácido fuerte, como por ejemplo ácido perclórico o ácido p-tolueno-sulfónico, y eliminación del agua formada por azeotropismo, o bien por doble cambio de funciones con el cetal de una cetona alifática inferior o por calentamiento con un ortoformiato de alcohol inferior. Sobre el dicetal IV así obtenido, se hace reaccionar después un perácido en disolvente inerte y se obtiene así el 16  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -epoxi 16  $\beta$ -metil 3,20-dicetal de la pregnano 3,11,20-triona, V, sobre el cual se hace reaccionar, a baja temperatura el litio en presencia de una amina alifática, y más particularmente la etilamina o la metilamina. Con la saponificación del epóxido y la reducción concomitante de la función cetónica en 11, se obtiene, con inversión ostéica, el dicetal 3,20 de la 11  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi 16  $\alpha$ -metilpregnano 3,20-diona, VI, que se transforma en 11  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi 16  $\alpha$ -metilpregnano 3,20-diona, VII, (R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ ) por tratamiento con los ácidos. Por oxidación con ácido crómico, se transforma este derivado VII (R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ ) en 17 $\alpha$ -hidroxi 16 $\alpha$ -metilpregnano, 3,11,20-triona, VIII (R=O) ya descrita y obtenida por otro procedimiento en la solicitud de patente española nº 254.144 titulada: "Un procedimiento de preparación de corticosteroides sustituidos".

El ejemplo siguiente ilustra la invención sin limitarla. Las temperaturas se expresan en grados centígrados; los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea determinados sobre bloque de Maquenne.

Ejemplo: Preparación de la 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi 16 $\alpha$ -metil



255202

pregnano 3,20-diona, VII (R=  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ ) y su transformación en 17 $\alpha$ -hidroxilo 16 $\alpha$ -metilpregnano 3,11,20-triona, VII (R=O).

Etapa 1: Preparación de la pirazolina 16-17 de la  $\Delta$  16-17 pregneno 3,11,20-triona, II, a partir de la  $\Delta$  16-17 pregneno 3,11,20-triona, I.

5

10

15

20

En 403 cc. de solución de diazometano en el cloruro de metileno que contenga 9,5 gr. de diazometano por litro, enfriada a 0° aproximadamente, se introducen con agitación, 5 gr. de compuesto I disueltos en 20 cc. de cloruro de metileno. Se quita el baño de hielo y se deja hasta el día siguiente a la temperatura ambiente. Se destruye después el exceso de diazometano por adición de 6 cc. de ácido acético enfriando. La solución queda incolora. Se expulsa el disolvente en vacío al baño maria y se recristaliza el residuo en etanol. Se obtienen así 5 gr. de una primera recogida de compuesto II, p. de f. 203° (descomposición) /  $\alpha$  /  $\frac{20}{D} = + 142^\circ$  ( $c = 1\%$ , cloroformo) o sea, un rendimiento de 88 %. El producto cristaliza en agujas y es muy soluble en el cloroformo, cloruro de metileno, el dicloroetano, el benceno y el tolueno; poco soluble en frío en éter, éter isopropílico, alcohol, metanol; un poco más soluble en acetona y acetato de etilo.

Análisis:  $C_{22}H_{30}O_3N_2 = 370,48$

Calculado: C % 71,32      H % 8,16      N % 7,56

Encontrado:      71,5                      8,0                      7,7

25

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Etapa 2: Preparación de la 16-metil  $\Delta$  16-17 pregneno 3,11,20-triona, III, a partir de la pirazolina, II.

30

Se llevan lentamente hasta la temperatura de reflujo 2,5 gr. de compuesto II y 15 cc. de tetralina de manera que se alcance dicha temperatura en unos 20 minutos, y después se mantiene



255202

5 todavia el reflujo durante media hora, expulsando a continuacion  
 el disolvente por arrastre con vapor de agua. Se extrae el com-  
 puesto III bruto con cloruro de metileno, se lava el extracto con  
 agua, despues se seca el extracto sobre sulfato sódico anhidro, se  
 10 filtra y se evapora a sequedad. El residuo se empasta con 10 cc.  
 de éter isopropílico caliente, se aspira a la trompa y se seca. Se  
 obtiene así 1,6 gr. (o sea, un rendimiento de 70%) del compuesto  
 III suficientemente puro para continuar las operaciones. Para el  
 análisis, se recrystaliza en acetona. P. de f. 175°,  $\alpha_D^{20} = +$   
 57°,7 (c = 1 %, cloroformo).

El compuesto es muy soluble en cloroformo, poco soluble en  
 frio en acetona, etanol y metanol.

Análisis:  $C_{22}H_{30}O_3 = 342.46$

15	Calculado: C %	77,15	H %	8,83
	Encontrado:	77,4		8,8

Espectro U.V.  $\lambda$  máx. = 248 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 9.350 (etanol)

Etapa 3: Preparación de la 3,20-di(etileno)dióxido 16-metil <sup>16-17</sup>  
 pregnona 11-ona, IV, a partir de la triona, III.

20 Se calientan a reflujo 15 gr. de compuesto III, preparado  
 como acaba de indicarse en la etapa 2, 600 cc. de benceno anhidro,  
 1 cc. de ácido perclórico acuoso al 65 % y 30 cc. de etilengli-  
 col, asegurando el retorno del benceno por medio de una ampolla  
 de decantación de modo que pueda eliminarse el agua arrastrada  
 25 por azotropismo. Se añade despues durante las 3 horas de calen-  
 tamiento a reflujo, 5 cc. de etilenglicol cada hora, o sea, un  
 total 15 cc., y despues se continúa el reflujo durante 2 horas  
 más. A continuación se enfria, se añaden 2 gr. de bicarbonato só-  
 dico seco y se agita una noche. Se vierte sobre agua, se decanta  
 la fase bencénica que se lava con agua hasta neutralidad, se seca  
 30 sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora a sequedad  
 en vacio. El residuo, constituido por el dicotal IV, cuidadosamente pri-  
 vado del benceno, se recrystaliza en metanol que contiene 2% de agua.



- 6 -

Se obtienen 10 gr. de compuesto IV (o sea, un rendimiento de 53 %). P. de f. 146°,  $\frac{1}{D} \frac{20}{D} = + 49^\circ$  ( $\underline{c} = 1$  %, cloroformo), soluble en benceno, poco soluble en metanol, etanol; insoluble en agua. Para el análisis, se lo desolvata por recristalización lenta en la misma mezcla de disolventes y secado en vacío.

Análisis:  $C_{26}H_{38}O_5 = 430,56$

Calculado: C % 72,52 H % 8,9

Encontrado: 72,5 8,8

Este producto no está descrito en la bibliografía.

10 Etapa 4: Preparación de la 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxi 16 $\beta$ -metil 3,20 di-  
(etilenodioxi) pregnano 11-ona, V, a partir del dicetal, IV.

Se disuelven, con agitación, 5 gr. de dicetal, IV, obtenido como se ha indicado en la etapa anterior, en 40 cc. de dicloroetano, se enfria a 15° y se introducen con agitación, manteniendo la temperatura deseada de la mezcla reaccional entre 15 y 20° por enfriamiento exterior, 15 cc. de una solución etérea de ácido perftálico que contenga 20 gr. de ácido perftálico por 100 cc. de solución. Una vez realizada la adición del porácido, se para la agitación y se deja la mezcla reaccional en reposo durante 16 horas. Se filtra el ácido ftálico que se ha separado y se lava la solución filtrada con agua, con una solución acuosa de bisulfito sódico, después con una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que las aguas de lavado acusen reacción alcalina y, por último, con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en unos 16 cc. de etanol hirviendo, se deja cristalizar por enfriamiento, se aspiran a la trompa los cristales de epóxido formado, V, y se recristalizan en etanol. Después de aspirar a la trompa y secar, se obtienen 4,6 gr. de epóxido V, o sea un rendimiento de 88,5 %. P. de f. 161°,  $\frac{1}{D} \frac{20}{D} = + 38^\circ$  ( $\underline{c} = 1$  %, 25 30



cloroformo).

<u>Análisis:</u>	$C_{26}H_{38}O_6 = 446,56$		
Calculado:	C % 69,92	H% 8,57	
Encontrado:	70,0	8,4	

5 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa 5: Preparación del 3,20-di(etilenodioxi) del 11  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -di-hidroxi 16  $\alpha$ -metil pregneno, VI, a partir del epóxido V.

Se disuelve 1 gr. de epóxido V, obtenido según la etapa anterior, en 200 cc. de etilamina anhidra bajo atmósfera de ni-  
 10 trógeno y agitación mecánica y, después de haber enfriado a  $-20^{\circ}$ , se añade de una sola vez 0,3 gr. de litio. En 5 minutos de agi-  
 tación, bajo corriente de nitrógeno, la coloración de la mezcla reaccional pasa a amarillo, anaranjado y después a azul oscuro persistente. Después de 1 hora de agitación a  $-20^{\circ}$  bajo nitró-  
 15 geno, la mezcla reaccional se decolora; se añade después unos 5 gr. de cloruro amónico hasta obtener una solución completa-  
 mente límpida, se expulsa la etilamina en frío bajo vacío y ni-  
 trógeno y se añaden 200 cc. de agua al residuo. El derivado di-  
 hidroxilado VI, insoluble en agua, se aspira a la trompa, se la-  
 20 va con agua y después se aspira de nuevo. Es un producto blanco que funde a unos  $140^{\circ}$ , utilizable directamente para la etapa si-  
 guiente.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Etapa 6: a) Preparación de la 11  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi 16  $\alpha$ -metil-  
 pregnano 3,20-diona, VII (R =  $\begin{matrix} H \\ | \\ C \\ | \\ OH \end{matrix}$ ) a partir del dicetal 11  $\alpha$ ,  
 17  $\alpha$ -dihidroxilado, VI.

Se disuelven 0,6 gr. de producto VI todavía húmedo en 10 volúmenes de ácido acético al 80 % y la solución se calienta du-  
 rante 2 horas y media a  $80^{\circ}$  bajo corriente de nitrógeno. Después  
 30 de enfriar, se precipita con agua y se extrae con éter el pro-



25700

ducto VII formado que está en suspensión en el agua. El extracto  
 etéreo se lava primero con una solución de bicarbonato sódico,  
 después con agua hasta que las aguas de lavado acusen pH neutro,  
 luego se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se eva-  
 5 para a sequedad. Se obtienen 0,45 gr. de pregnano-diona sustitui-  
 da VII ( $R = \begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \cdot \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$ ), o sea, un rendimiento global para las etapas 5  
 y 6, de 61 %. Después de recristalización en acetato de etilo,  
 da: p. de f. 198° /  $\alpha /_D^{20} = -12,5$  ( $c = 1\%$ , cloroformo). El  
 producto es soluble en los disolvente clorados, en el acetato  
 10 de etilo, la acetona y el alcohol, poco soluble en alcohol iso-  
 propílico, insoluble en ciclohexano y agua.

Análisis:  $C_{22}H_{34}O_4 = 362,49$

Calculado: C %	78,89	H %	9,45
Encontrado:	73,0		9,5

15 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

b) Preparación de la 17  $\alpha$ -hidroxilo 16  $\alpha$ -metil pregnano  
 3,11,20-triona, VII ( $R = O$ ) a partir de la pregnano-  
 10 diona 11  $\alpha$ -hidroxilada, VII ( $R = \begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \cdot \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$ ).

Se oxidan 0,5 gr. del compuesto VII ( $R = \begin{matrix} H \\ \diagdown \\ \cdot \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$ ) por el áci-  
 20 do crómico en ácido acético siguiendo el método usual. A continua-  
 ción, se vierte en agua y se extrae la pregnano-triona, VII,  
 ( $R = O$ ) con éter. El extracto etéreo se lava con agua acética,  
 con bicarbonato sódico y con agua hasta que las aguas de lavado  
 sean neutras y, finalmente, se seca sobre sulfato sódico anhidro.  
 25 Después de filtrar, se evapora a sequedad. Se obtienen 0,46 gr.  
 de derivado VII ( $R = O$ ), o sea, un rendimiento de 92%, que se  
 purifica por recristalización en acetato de etilo. El p. de f.  
 es 204°, que no disminuye con el compuesto descrito en la soli-  
 citud de patente española nº 254.144 de la Sociedad solicitante  
 30 del 12 de Diciembre de 1959, titulada: "Un procedimiento de pro-



255.32

paración de corticosteroides sustituidos" en la etapa 2, de la mencionada descripción.

5           Aun cuando los ejemplos arriba mencionados no tengan carácter limitativo, es evidente que, sin apartarse por ollo del marco de la invención, puedan hacerse variar las temperaturas o la naturaleza de los disolventes, o utilizar equivalentes técnicos conocidos por el técnico. Así, por ejemplo, se puede utilizar, en lugar del ácido perftálico, el ácido peracético, el perfórmico o el perbenzónico; emplear en lugar del etilenglicol, para la formación del cetal cíclico, el 2-mercapto etanol; em-  
10           plear otra amina alifática distinta de la etilamina o la metilamina para la apertura del epóxido; escindir el cetal por otro ácido distinto del acético; o utilizar un oxidante diferente para pasar del compuesto VII (R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$ ) al compuesto VII (R = O).

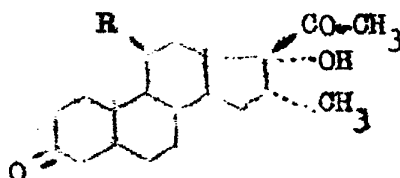
15           La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el día 23 de Enero de 1959, bajo el número PV. 784.845 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

20

NOTA

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

25           1º. -- Un procedimiento de preparación de pregnano-dionas de fórmula general



30



215202

on la cual R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$  u O, caracterizado porque, por reacción con el diazometano en un disolvente inerte, se transforma la  $\Delta^{16-17}$ -pregneno 3,11,21-triona en la pirazolina correspondiente, se somete ésta a la termólisis y se transforma la 16-metil  $\Delta^{16-17}$  - pregneno 3,11,20-triona, en dicetal 3,20 por los procedimientos conocidos; se crea el 16,17-epóxido por acción de un perácido orgánico; se trata la 16  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -epoxi 16  $\beta$ -metil 3,20-dicetal de la pregnano 3,11,20-triona formada por el litio en presencia de una amina alifática a baja temperatura y se aísla, después de evaporación de la amina, el dicetal 3,20 de la 11  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi-16  $\alpha$ -metilpregnano 3,20-diona que, por tratamiento con ácidos, se transforma en 11  $\alpha$ , 17  $\alpha$ -dihidroxi 16  $\alpha$ -metilpregnano 3,20-diona que puede ser oxidada de acuerdo con los procedimientos conocidos a 17  $\alpha$ -hidroxilo 16  $\alpha$ -metil pregnano 3,11,20-triona.

2<sup>a</sup>. - Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se utiliza como catalizador para la cetalización el ácido perclórico.

3<sup>a</sup>. - Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque el perácido orgánico es el ácido perftálico.

4<sup>a</sup>. - Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque la apertura del epóxido 16,17 con inversión estérica del metilo en posición 16 que se orienta de  $\beta$  a  $\alpha$ , se realiza mediante el litio en presencia de etilamina o de monometilamina a una temperatura comprendida entre 0 y - 40<sup>o</sup>.

5<sup>a</sup>. - Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado porque se aísla el derivado 11  $\alpha$  y 17  $\alpha$  dihidroxilado formado según 1) y 3) por destilación de la amina y precipitación con agua.



- 11 -

255202

69. - Un procedimiento de preparación de pregnano-dio-  
nas sustituidas.

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

5

Esta Memoria consta de diez hojas y la presente escri-  
tas por una sola de sus caras.

Madrid, 10 de Mayo de 1960.

P. A.

AC/.

