

258276

P - 19.416.-

399 E



258276

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, Paris, Francia, por:

„UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS ESTEROIDES“.

La presente invención se refiere a esteroides alcoximetilados y a su procedimiento de preparación.

La invención tiene por objeto más particularmente los 20-ceto 16 α -alcoximetil esteroides que son compuestos fisiológicamente activos y constituyen por otra parte intermediarios valiosos para la síntesis de otros compuestos con actividad terapéutica u hormonal importante.

El procedimiento, objeto de la invención, consiste esencialmente en hacer actuar un halogenuro de alcoximetil magnesio sobre un 20-ceto Δ^{16} -esteroide para obtener, después de hidrólisis del magnesiano intermediario formado, el 20-ceto 16 α -alcoximetil esteroide correspondiente.

La reacción se efectúa en solución en un éter cíclico tal como el tetrahidrofurano, el 2-metil tetrahidrofurano o el tetra-



hidropirano y en presencia de un halogenuro de un metal perteneciente al segundo grupo de la clasificación periódica de los elementos, tal como el cloruro de cinc, de mercurio o de cadmio.

Se opera a temperaturas comprendidas entre -20 y $+20^{\circ}$, preferiblemente a temperaturas próximas a 0° .

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero sin limitarla.

El esquema adjunto muestra las fórmulas desarrolladas de los compuestos descritos en los ejemplos.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1: Preparación del 3 α -acetoxi 11,20-diceto 16 α -metoximetil pregnano, II.

Se introducen 2,5 grs. de magnesio en virutas de torno y 100 mgrs. de cloruro mercúrico en 45 cc. de tetrahidrofurano anhidro y se agita la mezcla durante 15 minutos a 20° . Se forma una suspensión grisácea a la que se añaden 10 grs. de 3 α -acetoxi 11,20-diceto Δ^{16} -pregneno, I, en 50 cc. de tetrahidrofurano anhidro y después se añaden muy lentamente 10 cc. de clorodimetil-eter, en 50 cc. de tetrahidrofurano anhidro.

Se mantiene la temperatura a 20° durante 16 horas con agitación, se vierte en 150 cc. de agua helada y 30 cc. de ácido sulfúrico 2N, se extrae con éter, se lava con agua, con bicarbonato y otra vez con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se destila a sequedad.

El residuo se recoge en 100 cc. de alcohol que contiene 5 cc. de ácido acético y 5 grs. de reactivo T de Girard. Se calienta a reflujo durante 1 hora, se concentra en vacío, se vierte en agua fría, se extrae la fracción no cetónica con éter y se acidifica la fracción acuosa con 5 cc. de ácido sulfúrico 2N.



- 5 - 258276

en alcohol o insolubles en éter, agua y ácidos y álcalis diluídos acuosos.

No está descrito en la bibliografía.

El compuesto IA de partida se prepara de la manera siguiente: se disuelven 12,6 grs. de 3 α -hidroxi 11,20-diceto Δ^{16} -pregneno en 100 cc. de piridina y se añaden, muy lentamente, 25 cc. de cloruro de benzoílo. En cuanto comienza la introducción del cloruro de benzoílo, se forma un precipitado de clorhidrato de piridina y la solución se vuelve roja. Se calienta a 80° con agitación durante una hora y media, después se vierte en la mezcla de 500 cc. de agua helada y 125 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Se aspira a la trompa, se lava el producto con agua, con ácido clorhídrico diluído, después con agua y se recoge en 100 cc. de éter. Después de calentar a reflujo 10 minutos, se enfría, se aspira a la trompa, se lava con éter y se seca a 100° para obtener 11,6 grs. (o sea 70%) de compuesto IA, p. de f. = 208°. El producto es directamente utilizable para la preparación del compuesto IIA.

Para el análisis, se le purifica por disolución en dos volúmenes de cloruro de metileno, se añade a esta solución un volumen igual de metanol, después se concentra por evaporación hasta comienzo de cristalización:

Después de dejar en reposo media hora a 0°, se aspira a la trompa, se lava con metanol y se seca a 100°. P. f. = 208°, $d_4^{20} = 0,9113$ ($d_4 = 0,5$ %, cloroformo). Rendimiento de purificación = 95%.

Análisis: $C_{28}H_{34}O_4 = 434,5$

Calculado: C % 77,39 H % 7,89 O % 14,73

Encontrado: 77,5 8,0 14,9

30 Este compuesto es soluble en acetona, benceno y cloroformo-



238278

de la fracción cetónica, se cristaliza directamente en el éter isopropílico. Se separan así entre 4,2 y 4,8 grs. (o sea, aproximadamente 40% del rendimiento teórico) de producto II, p. de f. 147°, $[\alpha]_D^{20} = + 111^\circ$ (cloroformo). Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 3: Preparación del 3 α -benzoxi 11,20-diceto
16 α -metoxi metil pregnano, II A.

Se introducen 2,5 grs. de magnesio en virutas de torno y 500 mgrs. de cloruro mercuríco en 50 cc. de tetrahidrofurano anhidro, se agita la mezcla durante 10 minutos, después se adiciona en un plazo de 20 minutos, a + 5°, con 10 cc. de bromodimetil éter en 50 cc. de tetrahidrofurano, luego se añaden rápidamente y manteniendo la temperatura a + 5°, 10 grs. de 3 α -benzoxi 11,20-diceto Δ^{16} -pregneno, P. de f. = 208° en 50 cc. de tetrahidrofurano anhidro. Se deja en reposo durante una media hora, se vierte a continuación en agua helada y se acidifica con ácido sulfúrico al 10%, después de haber añadido una gran cantidad de éter etílico. Las capas etéreas se lavan con agua, después con bicarbonato sódico y con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se destilan a sequedad. La resina residual se recoge con éter y se deja en reposo durante una noche.

Al día siguiente, se aspira a la trompa, se lava con éter y se seca en la estufa. El producto, IIA, funde a 205° y muestra una depresión de más de 20° con el producto de partida.

$[\alpha]_D^{20} = + 98^\circ$ (c = 0,5 %, cloroformo).

Análisis: $C_{30}H_{40}O_5 = 480,6$

Calculado: C % 75,0 H% 8,4

Encontrado: 74,8 8,4

El compuesto IIA se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en acetona, benceno y cloroformo; poco solubles

258276



on alcohol o insolubles en éter, agua y ácidos y álcalis diluídos acuosos.

No está descrito en la bibliografía.

El compuesto IA de partida se prepara de la manera siguiente: se disuelven 12,6 grs. de 3 α -hidroxi 11,20-diceto Δ^{16} -pregneno en 100 cc. de piridina y se añaden, muy lentamente, 25 cc. de cloruro de benzoílo. En cuanto comienza la introducción del cloruro de benzoílo, se forma un precipitado de clorhidrato de piridina y la solución se vuelve roja. Se calienta a 80° con agitación durante una hora y media, después se vierte en la mezcla de 500 cc. de agua helada y 125 cc. de ácido clorhídrico concentrado. Se aspira a la trompa, se lava el producto con agua, con ácido clorhídrico diluído, después con agua y se recoge en 100 cc. de éter. Después de calentar a reflujo 10 minutos, se enfría, se aspira a la trompa, se lava con éter y se seca a 100° para obtener 11,6 grs. (o sea 70%) de compuesto IA, p. de f. = 208°. El producto es directamente utilizable para la preparación del compuesto IIA.

Para el análisis, se le purifica por disolución en dos volúmenes de cloruro de metileno, se añade a esta solución un volumen igual de metanol, después se concentra por evaporación hasta comienzo de cristalización:

Después de dejar en reposo media hora a 0°, se aspira a la trompa, se lava con metanol y se seca a 100°. P. f. = 208°, $[\alpha]_D^{20} = + 112^\circ$ ($c = 0,5 \%$, cloroformo). Rendimiento de purificación = 95%.

Análisis: $C_{28}H_{34}O_4 = 434,5$

Calculado: C % 77,39 H % 7,89 O % 14,73

Encontrado: 77,5 8,0 14,9

Este compuesto es soluble en acetona, benceno y cloroformo.

258276



mo; muy poco soluble en alcohol e insoluble en agua y en éter.

No está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 4: Preparación del 3 α -acetoxi 11,20-diceto
16 α -metoxi metil pregnano, II, a partir del
5 3 α -bonzoxi 11,20-diceto 16 α -metoxi metil
pregnano, II A.

10 So disuelve 1,0 gr. de compuesto IIA en 30 cc. de potasa
alcohólica normal y se pone a reflujo durante 2 a 5 minutos,
hasta disolución. Se deja después en reposo durante medio hora
a la temperatura ambiente, luego se vierte en agua y se extrae
con éter etílico.

15 Los extractos lavados sucesivamente con ácido clorhídrico,
agua, agua saturada de bicarbonato sódico y agua, y después se-
cados y destilados a sequedad, dan el compuesto III que se cris-
taliza en éter isopropílico. P. f. = 126°

Análisis: $C_{23}H_{36}O_4 = 376,5$

Calculado: C % 73,4 H % 9,6

Encontrado: 73,4 9,6

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 So disuelven 900 mgrs. de compuesto III bruto en 3 cc. de
piridina, se añaden 3 cc. de anhídrido acético y se abandona la
mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se
vierte a continuación en 100 cc. de agua helada y se extrae con
éter. Los extractos se lavan con agua, con ácido clorhídrico di-
25 luído, después con agua, luego con agua saturada de bicarbonato
sódico y, finalmente, otra vez con agua.

Después de destilación a sequedad y cristalización en éter
isopropílico, se recogen 654 mgrs. (o sea 72 %) de producto II
idéntico al compuesto descrito en el Ejemplo 1.

258276



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 22 de Mayo 1959, bajo el número PV 795.322, 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 1º.- Un procedimiento para la preparación de derivados esteroides caracterizado porque se hace actuar un halogenuro de alcóximetilmagnesio sobre un 20-ceto Δ^{16} -esteroide y se obtiene, después de hidrólisis del magnesiano intermedio formado, el 20-ceto 16 α -alcoxi metil esteroide correspondiente.

15 2º.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque el disolvente de la reacción es un éter cíclico.

3º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un halogenuro de un metal perteneciente al segundo grupo de la clasificación periódica de los elementos.

20 4º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas comprendidas entre -20° y $+20^{\circ}$.

25 5º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el reactivo empleado es el cloruro de metóximetil magnesio.

6º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el reactivo empleado es el bromuro de metóximetil magnesio.

70 7º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el disolvente de la reacción es el tetrahidro-

258276



furano.

8^o.-- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el disolvente de la reacción es el 2-metil tetrahidrofurano.

5 9^o.-- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el disolvente de la reacción es el tetrahidropirano.

10 10^o.-- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de cloruro de cinc.

11^o.-- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de cloruro de cadmio.

15 12^o.-- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de cloruro mercurico.

20 13^o.-- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la introducción del esteroide en el medio reaccional tiene lugar antes de la formación del halogenuro de alcoxi metil magnesio.

14^o.-- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la introducción del esteroide en el medio reaccional tiene lugar después de la formación del halogenuro de alcoxi metil magnesio.

25 15^o.-- Un procedimiento para la preparación de derivados esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,

258276



representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

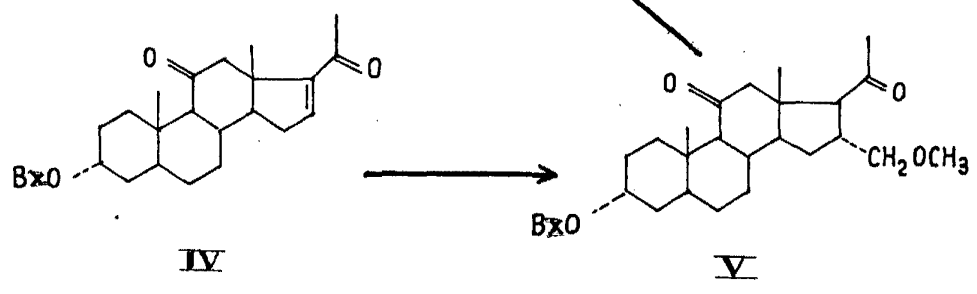
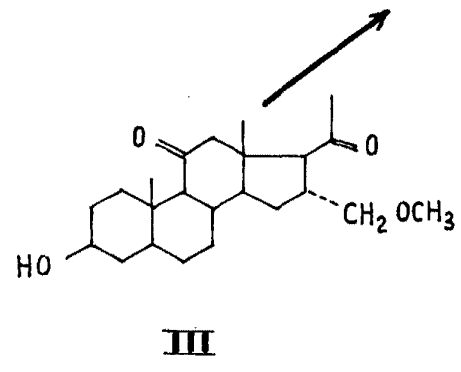
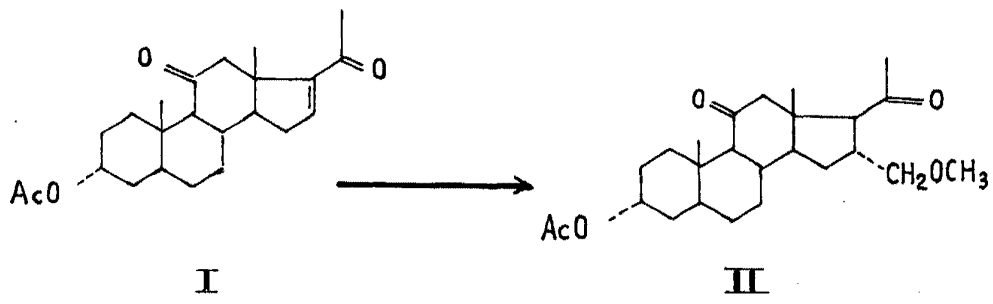
21 MAY. 1961

P. A.

Alm. de la Emb. de
Esp. S. 302



258276



Handwritten signature or initials.