

209017 69 E



259017

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 CHIMIOTHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO METILENICO DE LA SERIE DEL PREGNANO"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de esteroides sustituidos en posición 12. Más particularmente, tiene por objeto un procedimiento de preparación de la 12-metileno Δ^4 -pregneno 3,20-diona y los productos resultantes de él.

5

El procedimiento de acuerdo con la invención (cuyas etapas figuran en el esquema adjunto) consiste esencialmente en transformar el carbonilo de la 3,20-bis-etileno dioxi Δ^5 -pregneno 12-ona, III, por reacción con un reactivo de Grignard, en

250017



un derivado 12-hidroxi 12-metilo correspondiente, IV, y en deshidratar éste, de preferencia por agentes ácidos, a 3,20-bis-etileno dioxi 12-metileno Δ^5 -pregneno, V, que, por hidrólisis, da el compuesto VI buscado.

5 Una variante del procedimiento de la invención consiste en efectuar la hidrólisis del dietileno cetal antes de la deshidratación del grupo 12-hidroxi 12-metilo.

El producto de partida, la 3,20-bis-etileno dioxi Δ^5 -pregneno 12-ona, III, se obtiene por formación del dietileno cetal de la 12 α -hidroxi Δ^4 -pregneno 3,20-diona, I, seguida
10 de oxidación crónica del alcohol en 12.

La 12-metileno Δ^4 -pregneno 3,20-diona, VI, presenta propiedades fisiológicas interesantes y puede servir, por otra parte, como producto intermedio para las síntesis esteroideas, por
15 ejemplo para la obtención de la 12-metileno 17 α ,21-dihidroxi Δ^4 -pregneno 3,20-diona, por hidroxilación microbiológica en 17 y 21.

La invención se extiende naturalmente a los productos intermedios que intervienen en el presente procedimiento para la
20 preparación de la 12-metileno Δ^4 -pregneno 3,20-diona, VI, a saber:

- el 3,20-bis-etileno dioxi Δ^5 -pregneno 12 α -ol, II.
- la 3,20-bis-etileno dioxi Δ^5 -pregneno 12-ona, III.
- el 3,20-bis-etileno dioxi 12-hidroxi 12-metil Δ^5 -pregneno, IV.
- 25 - el 3,20-bis-etileno dioxi 12 metileno Δ^5 -pregneno, V.
- la 3-etileno dioxi 12-metileno Δ^5 -pregneno 20-ona.
- y la 12 α -hidroxi 12-metil Δ^4 -pregneno 3,20-diona, VII.

Los ejemplos siguientes permitirán comprender mejor la invención sin que, sin embargo, la limiten.

30 Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea,



determinados sobre bloque de Maquenne. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1: Preparación de la 12-metileno Δ^4 -pregneno 3,20-diona, VI.

5 a) 3,20-bis-etileno dioxi Δ^5 -pregneno 12 α -ol, II

Se mezclan 100 cc. de etilenoglicol con un litro de benceno, después se introducen 10 grs. de 12 α -hidroxi progesterona (ch. Meystre y col., Helv. Chim. Acta, 1948, 31, 1463) y 0,4 grs. de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla reaccional se calienta a reflujo con agitación durante 20 a 22 horas. Se enfría a continuación, se añaden 200 cc. de agua y 10 cc. de una solución de bicarbonato sódico al 5%, se deja en reposo durante algunos minutos y se decanta. La fase acuosa se extrae con benceno y las fases orgánicas reunidas se lavan con agua hasta neutralidad. Se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se pone en medio débilmente alcalino por adición de algunas gotas de piridina. Se elimina el disolvente por destilación y se obtiene un residuo cristalizado, ligeramente amarillo, p. de f. 150-155°. El producto bruto obtenido se recristaliza en metanol. Se recogen 6,4 grs. (o sea 52% del teórico) de di-
20 octal II, p. de f. 180-182° / $d_{20}^{20} = + 11^{\circ}$ ($c = 0,5\%$, acetona).
El producto se presenta en forma de pajitas prismáticas blancas, solubles en acetona, benceno y cloroformo, solubles en caliente en los alcoholes metílico y etílico, menos solubles en
25 éter isopropílico e insolubles en agua. No está descrito en la bibliografía.

Microanálisis: $C_{25}H_{38}O_5 = 418,55$

Calculado: C%	71,73	H%	9,15	O%	19,11.
Encontrado	71,7		9,1		19,2

259017



Espectro I.R.: ausencia de cetonas conjugada y no conjugada.

Por hidrólisis ácida de las aguas madres, se recuperan 2,8 grs. de hidroxiprogesterona pura.

b) 3,20-bis-etileno dioxo Δ^5 -pregneno 12-ona, III

5 Se introducen con mucha lentitud 4,3 grs. de ácido crómico en 10 cc. de piridina enfriados a 0°, se deja aumentar la temperatura a 15-20° y se añaden 4,3 grs. de dicetal II en 21,5 cc. de piridina. La mezcla reaccional se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se aspira a la trompa a

10 continuación el complejo cromo-piridinico y se lava varias veces con piridina y después con acetona. Se reúnen los líquidos piridinicos, se añaden 860 cc. de una mezcla agua-hielo y se agita a 0° durante 1 hora. El compuesto III precipita; se

15 lo aspira a la trompa, se le lava con agua, se recoge en 50 cc. de cloruro de metileno, se lava otra vez con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Después de tratar con negro animal y aspiración a la trompa se destila el disolvente bajo nitrógeno en presencia de 1 por mil de piridina para obtener 3,6 grs. de compuesto III (o sea, 85,5 % de rendimiento), directamente uti-

20 lizable para continuar la síntesis, p. de f. 228-229°.

Para el análisis, se purifica este producto por recristalización en metanol a reflujo, p. de f. 230-231°, $d_4^{20} = 1,352$ ($d = 0,5$ g, acetona). El producto es soluble en metanol, cloroformo y acetona e insoluble en agua y en éter.

25 Análisis: $C_{25}H_{36}O_5 = 416,53$

Calculados:	C %	72,08	H %	8,71	O %	19,20
Encontrados:		72,2		8,5		19,3

El espectro I.R. está de acuerdo con la estructura.

Se pudo recuperar todavía una segunda recogida de produc-

203017



to por empastado del complejo cromo-piridínico aspirado a la
trompa con dicloroetano en frío y después en caliente. El lí-
quido dicloroetánico se lava sucesivamente con agua, con ácido
sulfúrico normal, con bicarbonato sódico y con agua. Se desti-
5 la el dicloroetano y se obtienen 0,35 grs. de producto. Después
de empaster con metanol a reflujo, se recogen 0,29 grs. (o sea,
6,5 %) de compuesto III que funde a 228-229°.

El compuesto III no está descrito en la bibliografía.

10 c) 3,20-bis-etileno dioxi 12-hidroxi 12-metil Δ^5 -preg-
neno, IV.

Se introducen, con agitación y bajo atmósfera de nitróge-
no, 3,7 grs. de compuesto III en 40 cc. de bromuro de metilmag-
nesio en solución etérea de un título de 2,7 mol./kg.; se agita
la mezcla así formada durante 1 hora a 0°, después se la deja
15 en reposo durante una noche a 0°. Se interrumpe inmediatamente
el enfriamiento, se deja en reposo a la temperatura ordinaria
durante 1 hora, se añaden 40 cc. de benceno y después se vierte
en una mezcla de agua y de hielo que contiene 21 grs. de cloru-
ro amónico. Se agita manteniendo la temperatura a 0° durante me-
20 dia hora, se añaden 50 cc. de benceno, se decanta y se extrae
la fase acuosa tres veces con benceno. Las fases bencénicas teni-
das se lavan con agua hasta neutralidad y se secan sobre sul-
fato magnésico, adicionándose después con 1 por mil de piridina.
Se elimina el benceno por destilación bajo nitrógeno y se obtien-
25 nen 3,6 grs. de compuesto IV bruto, p. de f. 162°. Se cristaliza
este producto en etanol en caliente para recoger 2,23 grs. de
3,20-bis-etileno dioxi 12-hidroxi 12-metil Δ^5 -pregneno (o sea,
58 % del rendimiento teórico), p. de f. 180-181°. El producto
utilizable tal cual para continuar la síntesis. Por una segunda
30 recristalización, se obtiene un producto que funde a 183-184°.



$[\alpha]_D^{20} = + 8,9^{\circ}$ ($d = 0,5\%$, acetona). El compuesto IV es soluble en benceno y cloroformo y, en caliente, en metanol y etanol. Es igualmente soluble en caliente en éter etílico y éter isopropílico, e insoluble en agua.

5

Microanálisis: $C_{26}H_{40}O_5 = 432,58$
Calculado: C% 72,18 H% 9,32
Encontrado 72,4 9,2

No está descrito en la bibliografía.

10

d) 3,20-bis etileno dioxi 12-metileno Δ^5 -pregneno, V

Se disuelve 1 gr. de compuesto IV en 25 cc. de piridina, se enfría a -20° y se introducen gota a gota 4,5 cc. de cloruro de tionilo. Se desarrolla rápidamente una coloración amarilla, se deja subir la temperatura a 0° y, después de 30 minutos, se vierte en una mezcla de agua y de hielo que contiene 25 cc. de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. Se aspira a la trompa el precipitado que se forma, se lava con agua, después se lo redissuelve en 50 cc. de cloruro de metileno. Se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y, después de tratamiento con negro animal, se concentra a sequedad bajo nitrógeno para obtener 860 mgrs. de compuesto V bruto, p. de f. = 155-156°.

15

20

Espectro U.V.: ausencia de cetona conjugada.

Espectro I.R.: banda a 1640 cm.^{-1} y a 891 cm.^{-1} (12-metileno).

25

El producto se emplea tal cual en la fase siguiente de la síntesis.

Se ha aislado igualmente el monocetal en 3 correspondientes p. de f. = 182-183°, que puede servir también para continuar la síntesis.

30

Microanálisis: $C_{24}H_{34}O_3 = 370,51$.

259017



Calculado. C% 77,79 H% 9,25 O% 12,95

Encontrado: 77,5 9,3 13,4

Espectro U.V.: ausencia de cetona conjugada.

5 Ni el producto V, ni el monocetal están descritos en la bibliografía.

c) 12-Metileno Δ^4 -pregneno 3,20-diona, VI.

10 Se calientan a 80°, con agitación, 860 mgrs. de compuesto V en 8,5 cc. de ácido acético al 50% de agua. Se continúa el calentamiento durante 2 horas, después se añaden 90 cc. de agua helada y se neutraliza el ácido acético por una solución de bicarbonato sódico al 10% hasta pH = 7-8. Se extrae con cloruro de metileno varias veces, se lavan con agua los extractos y se secan sobre sulfato magnésico. Después de filtrar, se destila el disolvente y se obtiene una goma de color amarillo anaranjado que pesa 581 mgrs. y está constituida por el compuesto VI bruto, $\eta_{sp} = 16.300$ a 240 m/ μ . Se disuelven 433 mgrs. de producto bruto en 5 cc. de benceno. Se añade 1 cc. de ciclohexano, se cromatografía sobre alúmina y se eluye sucesivamente con una mezcla benceno-ciclohexano (5:1), con benceno puro y con metanol. El primer eluato da el producto más puro; se le recristaliza en éter isopropílico y se obtienen 132 mgrs. de compuesto VI, p. de f. 131-132°, $\alpha_D^{20} = +157^\circ$ (c = 0,5%, acetona).

15 Espectro U.V.: cetona conjugada, $\eta_{sp} = 16.300$ a 240 m.

25 Espectro I.R.: banda a 891 cm.⁻¹ correspondiente al metileno exocíclico.

Microanálisis. C₂₂H₃₀O₂ = 326,46

Calculado: C% 80,93 H% 9,26.

Encontrado: 80,9 9,0

30 Este producto se presenta en forma de agujas prismáticas

330017



llenas, solubles en acetona y en cloroformo, solubles en caliente en éter isopropílico e insolubles en agua.

No está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: Otra preparación de la 12-metileno Δ^4 -pregneno 3,20-diona, VI.

5

Se disuelven 3 grs. de 3,20-bis etileno dioxi 12-hidroxi 12-metil Δ^5 -pregneno IV, obtenido según el Ejemplo 1 c), en 15 cc. de ácido acético al 50% de agua. Se calienta a 80° con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, se enfría, después se vierte en 150 cc. de agua helada. Se inicia la cristalización por adición de una ligera cantidad de éter isopropílico, se neutraliza el ácido acético por una solución saturada de bicarbonato sódico, se agita durante media hora y después se aspira a la trompa. Después de lavar con agua y secar, se obtienen 2,07 grs. de compuesto VII bruto, p. de f. 145°.

15

Se purifica este producto por recristalización en caliente en una mezcla de éter isopropílico-acetato de etilo (1:1), p. de f. 150-150,5°, $\alpha_D^{20} = +173$ ($c = 0,5\%$, acetona). Rendimiento, 84,5%.

El compuesto VII es soluble en acetona, cloroformo, alcohol metílico y etílico, poco soluble en éter e insoluble en agua.

17

Análisis	C	H	O	=	344,48
	22	33	3		
Calculado:	C%	76,7	H%	9,36	
Encontrado:		76,8		9,2	

El espectro U.V. presenta un máximo a $242 m\mu \epsilon = 16.25^\circ$.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

19

Para obtener el compuesto VI a partir del compuesto VI

233017



se deshidrata según los procedimientos conocidos.

Se sobrentiende que la invención no está limitada a las modalidades de la puesta en práctica descrita anteriormente. Particularmente, se pueden hacer variar las condiciones o el orden de las reacciones, modificar la naturaleza de los disolventes, emplear otros cetales cíclicos distintos del etilono-cetal para la protección de las funciones cetonas o utilizar otros deshidratantes distintos del cloruro de tionilo sin apartarse del marco de la invención.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 18 de Junio de 1959, bajo el Número PV. 797.893, se recoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

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:

1ª.- Un procedimiento de preparación de un derivado metilónico de la serie del pregnano caracterizado porque se transforma un 12-cetoesteroide de la serie del pregnano por medio de un reactivo de Grignard en un derivado 12-hidroxi 12-metil y se somete este último a la acción de los agentes deshidratantes de manera que se obtenga el 12-metileno esteroide correspondiente.

2ª.- Un procedimiento según el punto 1, caracterizado en que se protegen previamente las otras funciones cetonas del ceto esteroide de partida en forma de cetales cíclicos.



259017

3º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque los cetales formados según 2º se hidrolizan antes de proceder a la deshidratación del grupo 12-hidroxi 12-metilo.

5 4º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque los cetales según 2º se hidrolizan después de la deshidratación del grupo 12-hidroxi 12-metilo.

10 5º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la deshidratación del grupo 12-hidroxi 12-metilo se efectúa mediante agentes ácidos tales como el cloruro de tionilo.

6º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el producto de partida según 1º y 2º es el dietileno cetal de la Δ^4 -pregneno 3,12,20-triona.

15 7º.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el dietileno cetal de la Δ^4 -pregneno 3,12,20-triona se obtiene por formación del dietileno cetal de la 12(hidroxi Δ^4 -pregneno 3,20-diona seguida de una oxidación crónica del alcohol en posición 12.

20 8º.- Un procedimiento de preparación de un derivado metilénico de la serie del pregnano.

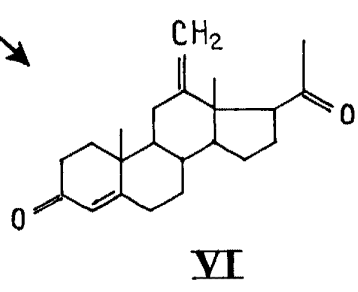
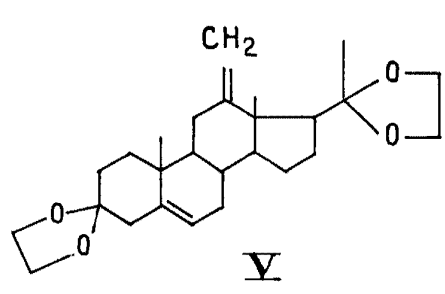
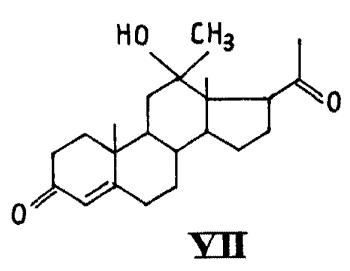
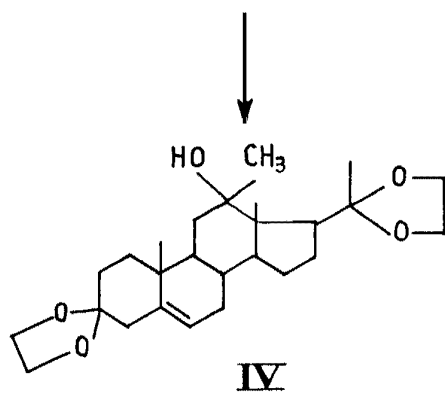
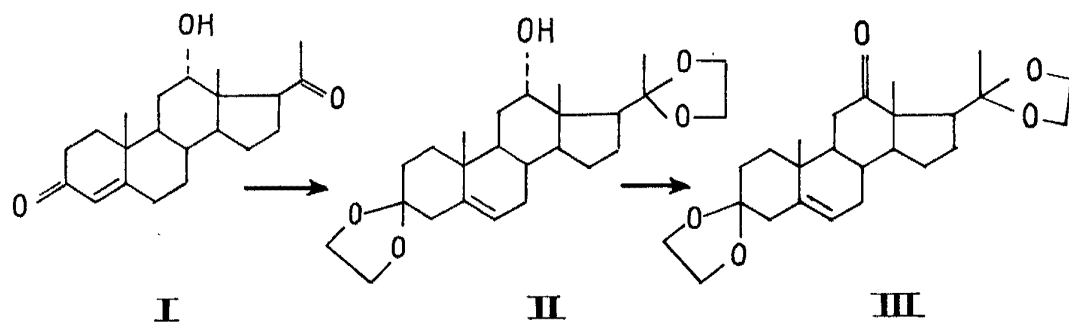
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

17 JUN 1960

P.A.



259017

11/3/11