

4 AGO. 1951

383 (X) T/E



26015A

1950

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 CHIMIO-
THERAPIE,
entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Inva-
lides, Paris, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS 21-ACETOXILA-
DOS DE 20-CETOESTEROIDES"

En su patente número 255.623, la sociedad solici-
tante ha descrito un procedimiento de 21-acetoxilación -
de Δ^{9-11} -20-cetoesteroides del grupo de pregnenos y -
halopregnenos haciendo reaccionar sobre estos compuestos
la cantidad de yodo sensiblemente teórica para la obten-
ción de un derivado diyodado en presencia de cloruro de
calcio y de óxido de calcio en un disolvente apropiado -
tal como el metanol. Terminada la reacción, se aislaba -
el derivado 21-diyodado por precipitación en agua acéti-
ca, se acetoxilaba a continuación por la acción de un --

5

10



acetato alcalino en presencia de un disolvente neutro co-
mo la acetona. Los derivados 21-diyodados de estos este-
roides poseen la notable propiedad con relación a los de-
rivados 21-dibromados de no producir por acetoxilación -
5 más que el derivado 21-monoacetoxilado, mientras que los
derivados 21-dibromado proporcionan derivados 21-diaceto-
xilados.

Se ha descubierto, y este es el objeto de la pre-
sente solicitud, que se pueden preparar igualmente deri-
vados 21-diyodados de otros 20-cetoesteroides que no pre-
10 sentan doble enlace en 9,11 a condición de que el modo -
operatorio empleado conduzca a un derivado 21-diyodado -
insoluble en el medio reaccional o que pueda hacerse in-
soluble por adición de un tercer disolvente con el cual-
15 el derivado 21-diyodado del 20-cetoesteroide pueda produ-
cir un solvato insoluble. La preparación de estos 21-di-
yodocetoesteroides presenta un gran interés especialmen-
te cuando se trata de llegar por vía química a derivados
11 β -hidroxilados partiendo de un 3,11, 20-tricetoeste-
20 roide. Se sabe en efecto que el método usual de prepara-
ción supone en primer lugar la introducción del grupo -
aciloxilo en 21. Debido a esto, la función cetona en 20-
se encuentra estéricamente impedida y la molécula se --
hace más fragil de manera que cuando se quiere proteger-
25 a continuación, con objeto de realizar la reducción de -
la función cetónica en 11, las dos funciones cetónicas -
en 3 y 20 en forma de dicetal o de disemicarbazona, la -
reacción es a menudo incompleta o, incluso, hay pérdidas
al llevar a cabo la regeneración de las dos funciones ce-
30 tónicas en 3 y 20 como consecuencia de la fragilidad de-

260154

- 443



la molécula debida a la presencia del grupo cetol.

Por el contrario, el procedimiento que pasa por los derivados diyodados, de acuerdo con el invento, que invierte la serie de operaciones permite operar con una metilcetona 20-21 en lugar de utilizar un cetol e introducir la función 21-acetoxi por medio de derivados diyodados considerados por el invento.

De acuerdo con una forma preferida de realización, la metilcetona esteroídica se introduce en una solución de cloruro cálcico en metanol, a continuación se añade, en primer lugar, cal viva o apagada y después yodo disuelto en una solución de cloruro de calcio en el mismo disolvente operando entre 10 y 40° C, preferentemente en las proximidades de 30° C; o una mezcla del disolvente de partida con un tercer disolvente que permita insolubilizar el derivado diyodado desde el momento de su formación.

Formado el derivado diyodado, se puede, bien aspirar a la trompa la mezcla cal-derivado diyodado y aislar este último compuesto por recogida en agua acidificada mediante un ácido que dé una sal de calcio soluble en agua o, bien, verter la mezcla reaccional directamente en agua acidulada.

Los ejemplos siguientes aclaran el invento aunque sin limitarlo de ningún modo.

Ejemplo 1: Preparación del acetato de dexametasona

Sobre 56 cm³ de metanol se añaden con agitación mecánica y en corriente de nitrógeno, por medio de un tubo de bromo, en primer lugar, 14 cm³ de metanol con un 10 %



260154

de cloruro cálcico y después 14 g de 11β , 17α -dihidroxi 9α -fluoro 16α -metil $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona descrita en la patente española no. 254.144, se agita algunos minutos a $25-27^{\circ}$, se añaden después 7 g de cal viva.

5 Manteniendo la temperatura entre $26-28^{\circ}$ y sin interrumpir la agitación ni la corriente de nitrógeno, se introduce, durante $3/4$ de hora aproximadamente y protegiéndolo de la luz, una solución de 18,8 g de yodo en la mezcla - de 42 cm^3 de metanol con un 10 % de cloruro cálcico y 28 cm^3 de metanol puro, no procediendo a introducir yodo --

10 más que cuando ha desaparecido la coloración de vida a la introducción precedente. Cuando se ha introducido toda la solución de yodo, se obtiene una suspensión ligeramente amarilla que se agita todavía algunos minutos a la misma temperatura, se hace descender después por enfriamiento exterior la temperatura de la mezcla reaccional a $-10 -12^{\circ}$, manteniéndola así durante una hora. Se aspira a la trompa la mezcla de cal y de derivado diyodado, se lava con metanol helado, se aspira a la trompa y seca a

15 temperatura ambiente y, a continuación, se introduce en la mezcla agua-hielo 280 cm^3 acidificada por 21 cm^3 de ácido acético y se agita durante media hora alrededor de 0° . Se aspira a la trompa la 11β , 17α -dihidroxi 9α -fluoro 16α -metil 21 -diyodo $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona formada y se lava con agua hasta que las aguas de lavado están exentas de yoduro, se aspira a la trompa y se

20 seca. Se obtienen 20,6 g de derivado diyodado, es decir, un rendimiento del 89 %.

El producto contiene 39,2 % del yodo y puede emplearse tal cual para la acetoxilación. Para el análisis,

30

se le recristaliza en dimetilformamida acuosa. Es soluble en tetrahidrofurano, y dimetilformamida, poco soluble en metanol, insoluble en benceno, éter, cloroformo y agua. Se descompone hacia 280° con liberación de yodo.

5 20
 = + 130° (c = 1 %, tetrahidrofurano).
 D

Análisis: C₂₂H₂₇O₄FI₂ = 628,28

Calculado: C % 42,05 H% 4,33 I% 40,4

Encontrado: 42,1 4,7 40,9

10 Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía. Para acetoxilarlo, se introducen 20 g de derivado diyodado, con un 39,2 % de yodo, obtenido según se indicó anteriormente, en una mezcla de 200 cm³ de acetona al 1 % de agua, 2 cm³ de ácido acético y 20 g de acetato potásico agitando en corriente de nitrógeno y protegiéndolo de la luz y después se hace hervir a reflujo una --

15 hora y media sin interrumpir la agitación ni la corriente de nitrógeno. La mezcla reaccional vira primeramente al amarillo naranja, y después al rojo oscuro con disolución del derivado diyodado pasando, finalmente, al amarillo pálido. Se enfría hacia 30-40°, se añade agua para disolver el acetato potásico y se vierte en la mezcla --

20 agua-hielo agitándolo durante una hora, se aspira a la trompa y se seca. Se obtienen 13,8 g de acetato de dexametasona, es decir, un rendimiento del 99 % en relación al derivado diyodado, lo que corresponde a un rendimiento global del 88,2 % en relación a la metilcetona de partida. Por recristalización en metiletiletona acuosa, se obtiene el acetato de dexametasona purísimo, idéntico al

25 producto de la bibliografía.

30



Ejemplo 2: Preparación del acetato de hidrocortisona

Se mezcla, con agitación mecánica y corriente de nitrógeno:

	Metanol puro	90 cm ³
5	Metanol con un 10 % de cloruro cálcico	3 cm ³
	Tetracloruro de carbono	180 cm ³

a continuación se añaden 30 g de 11 β , 17 α -dihidroxi Δ^4 -pregneno 3,20-diona y se mantiene algunos minutos a 20-25 $^{\circ}$ sin interrumpir la agitación ni la corriente de nitrógeno y después se añaden a la suspensión 30 g de cal viva. Después de una buena homogeneización, la mezcla se lleva a 27-28 $^{\circ}$ y se introduce por porciones iguales durante 45 minutos, aproximadamente, y protegiendo de la luz, una solución de 42,6 g de yodo en la mezcla de:

	Metanol con un 10 % de cloruro cálcico	67,5 cm ³
	Metanol puro	30 cm ³

Se regula la introducción de la solución de yodo de manera que antes de cada nueva introducción, la mezcla reaccional se haya decolorado y enfriado de manera que se mantenga la temperatura interior entre 26 y 28 $^{\circ}$. Después de la introducción de la totalidad del yodo, se obtiene una suspensión de color amarillo claro mucho más espesa que la de partida debida a la formación de la 21-diiodo 11 β , 17 α -dihidroxi Δ^4 -pregneno 3,20-diona. Se enfría entonces hacia -10 $^{\circ}$ y después de abandonar durante 2 horas se aspira a la trompa la mezcla de cal y de derivado diiodado solvatado y se lava formando una

260154



pasta con una mezcla de dos partes de tetracloruro de -
 carbono y una parte de metanol, enfriados igualmente a -
 unos -10° . Se aspira a la trompa y se seca a temperatura
 ordinaria. El producto seco se introduce por pequeñas --
 5 porciones sin que la temperatura interior sobrepase 5 a
 6° , en una mezcla de 300 cm^3 de agua y hielo y de 90 cm^3
 de ácido acético, manteniendo una fuerte agitación. Ter-
 minada la introducción, se agita todavía a la misma tem-
 peratura durante algún tiempo, se aspira a la trompa y -
 10 lava el derivado diyodado formando una pasta con agua.
 Se obtienen 56,6 g de derivado diyodado solvatado, es de
 cir, un rendimiento del 87 %. El derivado diyodado solva-
 tado retiene una molécula de tetracloruro de carbono de-
 solvatación y puede emplearse tal cual para la acetoxila-
 15 ción. Para purificarlo para el análisis, se disuelve en
 metanol y se añade tetracloruro de carbono. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +$
 129° ($c = 0,5 \%$ cloroformo). Se desolvata hacia 170° y -
 funde con descomposición y liberación de yodo hacia $200-$
 210° . Poco soluble en alcohol y benceno, el producto se-
 20 desolvata por recogida en acetona y éter e, incluso, su-
 solución en metanol es poco estable.

Análisis: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{I}_2 \cdot \text{CCl}_4 = 752,11$

Calculado: C% 35,13 H% 3,75 Cl% 18,85 I% 33,75

Encontrado: 35,3 3,6 19,0 33,8

25 Este producto no se halla descrito en la bibliogra-
 fía. Por desolvatación, da el producto diyodado puro, --
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 158 \pm$ ($c=0,5 \%$, cloroformo).

En una variante, se puede precipitar la mezcla --
 reaccional, que resulta de la diyoduración, directamente
 30 en agua acética en lugar de aspirar a la trompa previa--

4 AGO



260154

mente la mezcla cal-derivado diyodado. Se obtiene el mismo producto con un rendimiento del 96 %.

Para transformar este derivado diyodado en acetato de hidrocortisona, se introducen con agitación mecánica y bajo corriente de nitrógeno en la mezcla de 1000 cm³ de acetona con un 1 % de agua y 5 cm³ de ácido acético, primeramente, 75 g de acetato de potasio y, a continuación, 62,5 g del derivado diyodado solvatado anteriormente descrito (21-diyodo 11 β , 17 α -dihidroxi Δ^4 -pregnen-3,20-diona). Sin parar la agitación ni la corriente de nitrógeno, se lleva a reflujo protegiendo de la luz. El derivado diyodado se disuelve rápidamente y la solución vira al amarillo anaranjado y después al rojo pardo pasando al amarillo pálido. Al cabo de una hora y media, se introducen en la solución hirviente 100 cm³ de agua caliente, se concentra por evaporación de la acetona en vacío, después se añaden 500 cm³ de agua caliente y se elimina la acetona por evaporación en vacío. El acetato de hidrocortisona cristaliza al introducir el agua. Después de haber eliminado la mayor parte de la acetona, se obtienen 33,6 g de acetato de hidrocortisona, es decir, un rendimiento del 99 % referido al derivado diyodado.

Después de las purificaciones usuales, se obtiene el acetato de hidrocortisona patrón, p. f. 222-224^o $[\alpha]_D^{20} = +161^{\circ}$ (c = 1 %, dioxano).

Ejemplo 3: Preparación del 21-acetato de 11 β , 17 α , 21-trihidroxi 3,20-diceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno - (acetato de Δ^1 -hidrocortisona)

Etapa A: Preparación del 21-diyodo 11 β , 17 α -dihidroxi 3,20-diceto $\Delta^{1,4}$ pregnadieno



26 - 154 - 1900.130

Se prepara con agitación mecánica la siguiente suspensión a partir de:

	Metanol	75 cm ³
	11 β , 17 α -dihidroxi 3,20-diceto	
5	1,4- pregnadieno	25 g
	Cal viva	5 g
	Cal apagada	20 g
	Metanol con 10 % de cloruro de calcio	2,5 cm ³

10 A continuación, se añade, con agitación moderada y bajo-burbujeo de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre 0 y 5 $^{\circ}$, con protección de la luz y poco a poco, una solución de 36,86 g de yodo en:

15	Metanol con 5 % de cloruro cálcico	100 cm ³
----	------------------------------------	---------------------

Terminada la introducción, se obtiene una suspensión de color amarillo muy ligero. Se compueba la ausencia de yodo libre y se añaden de una sola vez 0,37 g de yodo en solución en:

20	Metanol con 5 % de cloruro cálcico	1 cm ³
----	------------------------------------	-------------------

Se continúa añadiendo una solución al 1 % de yodo en el mismo disolvente en las mismas condiciones hasta que a los 15 minutos después de la adición exista un exceso.

25 Finalmente, se vierte la suspensión sobre:

	Agua-hielo	1800 cm ³
	Acido acético	75 cm ³

30 A continuación se aspira a la trompa y se empasta el precipitado con agua hasta desaparición del halógeno de las aguas de empastado. Los cristales se secan a -

continuación.

260154



Se obtienen 43,64 g de compuesto 21-diiodado bruto, p.f. aproximadamente 240° (descomposición), $[\alpha]_D^{20} + 136^{\circ} \pm 2$ ($c = 0,2$ %, cloroformo), $I \% = 42,7-42,9$ % (teórico: 42,57 %).

El producto tal como se obtiene se utiliza en la etapa siguiente.

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

El compuesto de partida ha sido preparado según la técnica descrita en la patente belga No. 540.478.

Etapa B: Preparación del 21-acetato de 11 β ,17 α ,21-trihidroxi 3,20-diceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-(acetato de Δ^1 -hidrocortisona)

Se introducen en la mezcla:

Acetona con 1 % de agua	160 cm ³
Dimetilformamida	40 cm ³
Acido acético	10 cm ³

calentada a reflujo y con agitación, 50 g de acetato de potasio y 40 g del compuesto 21-diiodado obtenido en la Etapa A.

La mezcla reaccional se mantiene a reflujo con agitación y en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y después se destila la acetona.

A la papilla obtenida se le añaden 50 cm³ de agua y se enfría a una temperatura comprendida entre 0 y + 5°. Se aspira a la trompa y se lava con agua. El producto I-bruto se purifica por cristalización en una mezcla acetona-agua.

Se obtienen 20,73 g de acetato de Δ^1 -hidrocortiso



na p.f. 246-247^o, $[\alpha]_D^{20} = + 113,7^{\circ} \pm 1$ ($c = 1 \%$, dioxano).

Ejemplo 4:

5 Aplicando el método operatorio descrito anterior--
mente al 17 α -hidroxi 3,11,20-triceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno
se obtienen, a partir de 25 g de este producto, 44 g de
21-diyodo 17 α -hidroxi 3,11,20-triceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno
que se descompone hacia 160^o, I% = 42,5-42,8 %, el --
cual se emplea sin otra purificación para la continua---
10 ción de la síntesis. Este producto: $[\alpha]_D^{20} = + 184^{\circ}$ ($c =$
0,5 %, cloroformo) da 20,29 g de 21-acetato de 17 α , 21-
dihidroxi 3,11,20-triceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno, p.f. ---
222-223^o, después 234-235^o, $[\alpha]_D^{20} = + 188^{\circ}$ ($c = 1 \%$, dio
xano).

15 El compuesto de partida ha sido preparado de acuer
do con la técnica descrita en la patente francesa No. --
1.179.940.

En los ejemplos 3 y 4 anteriores se pueden emplear,
sin salirse del marco del invento, terceros disolventes-
20 que produzcan solvatos insolubles. Así es como se puede
formar y aislar el solvato del 3,11,20-triceto 17 α -hi--
droxi 21-diyodo $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno con el tetracloruro -
de carbono añadiendo tetracloruro de carbono a la mezcla
reaccional. Del mismo modo se aísla el solvato del 21-di
25 yodo 3,20-diceto 11 β , 17 κ -dihidroxi pregnadieno por --
adición a la mezcla reaccional de tetracloruro de carbo-
no.

El procedimiento objeto del invento puede, asimis-
mo, llevarse a la práctica partiendo de la 17 α -hidroxi
30 Δ^4 -pregneno 3,11,20-triona.

260154



La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 5 de Agosto de 1.959, bajo el número FV. 802.089 y 31 de Mayo de 1.960, número FV. 828.677, - se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es
5 tatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

10 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:

1. Procedimiento de preparación de derivados 21-aceto
15 xilados de 20-cetoesteroides, caracterizado porque se -- hace reaccionar yodo sobre un 20-cetoesteroide que no -- presente doble enlace en 9,11, en presencia de cloruro - cálcico y de cal en metanol, y, en el caso en que no sea insoluble en el medio reaccional, se insolubiliza el de-
20 rivado diyodado desde su formación por adición a dicho - medio de un tercer disolvente susceptible de producir un solvato insoluble de este derivado en este medio, a con- tinuación, se aísla el derivado diyodado solubilizando - la cal en agua acidulada por un ácido que produzca sales
25 de calcio hidrosolubles y se hace reaccionar sobre este- derivado diyodado, después de la separación, un acetato- alcalino en presencia de un disolvente neutro y de ácido acético.

2. Procedimiento de acuerdo con 1, en el que el tercer
30 disolvente utilizado es el tetracloruro de carbono.

260154



3. Procedimiento de acuerdo con 1, en el que se utiliza como producto de partida la 11β , 17α , -dihidroxi 9α -fluoro 16α -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona, se obtiene la 11β , 17α -dihidroxi 9α -fluoro 16α -metil 21-di-

5

4. Procedimiento de acuerdo con 1, en el que a partir de la 11β , 17α -dihidroxi Δ^4 -pregneno diona y utilizando el tetracloruro de carbono como agente de solvatación, se obtiene un solvato de la 21-diiodo 11β , 17α -dihidroxi Δ^4 -pregneno 3,20-diona, que se transforma en acetato de hidrocortisona por la acción del acetato potásico.

10

5. Procedimiento de acuerdo con 1, en el que el producto de partida es el 11β , 17α -dihidroxi 3,20-diceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno y se obtiene el 21-acetato de 11β , 17α , 21-trihidroxi 3,20-diceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno.

15

6. Procedimiento de acuerdo con 1, en el que el producto de partida es el 17α -hidroxi 3,11,20-triceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno y se obtiene el 21-acetato de 17α , 21-dihidroxi 3,11,20-triceto $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno.

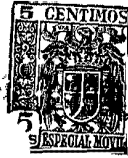
20

7. Procedimiento de preparación de derivados 21-acetilados de 20-cetoesteroides.

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

25

260154



Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid,

1900
Alberto de Euzkadi
Por Dadas
[Handwritten signature]