

284185

PATENTE DE INVENCIÓN

Br. 240



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento de obtención de 21-acetato de
16 β -metilprednisona".

Solicitante:

LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en
Via Roberto Lepetit, 8, MILAN, Italia.

Este invento se refiere a un procedi-
miento perfeccionado para preparar acetato de
16 β -metilprednisona o acetato-21 de 16 β -metil
pregna-1,4-dieno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona.

5.

La 16 β -metilprednisona es un esteroide

284185



-2-

conocido cuya actividad farmacológica se describió en los Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York, 82 829 (1.959).

5. Los primeros procedimientos para la preparación de la 16β -metilprednisona, se describieron en la Revista de la Sociedad Americana de Química 80 4428 y 4435 (1.958) y 82 4012 (1.960). Estos procedimientos, sin embargo, se basan en reacciones químicas partiendo de materias primas costosas y trabajando con bajos rendimientos. El coste elevado del producto final así obtenido, hasta ahora ha limitado el empleo terapéutico práctico de dicho producto.
- 10.

15. Especialmente, el 3 -acetato de 5β -pregn- 16 -en- 3α -ol- $11,20$ -diona, se ha descrito como un compuesto de partida. Se preparó partiendo de $3,21$ -diacetato de 5β -pregnano- $3\alpha,17\alpha,21$ -triol- $11,20$ -diona, esteroide que contiene ya los grupos 17α -hidroxil y 21 -acetoxil. Estos grupos, sin embargo, han de eliminarse primero para preparar el 3α -acetato de 5β -pregn- 16 -en- 3α -ol- $11,20$ -diona, en la que los mismos grupos han de reintroducirse luego para formar la estructura de la 16β -metilprednisona.
- 20.

25. El $3,21$ -diacetato de 5β -pregnano- $3\alpha,17\alpha,21$ -triol- $11,20$ -diona, se obtiene a su vez de los ácidos biliares, las cadenas laterales de los cuales pueden degradarse solamente a través de varias etapas costosas y con bajos rendimientos.

30. Un camino sintético mucho más conveniente para la 16β -metilprednisona, lo ha descrito la Sociedad Solicitante en *Experientia* 17 448 (1.961). Por es-

284185



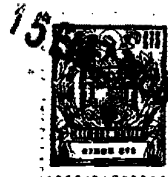
-3-

te procedimiento, el 3β -acetato de 16-metil- 5α -pregn-16-en- 3β -ol-11,20-diona, se utiliza ventajosamente como producto de partida. Puede obtenerse facilmente con buenos rendimientos, partiendo de esteroides de origen vegetal, como se describe, por ejemplo, en Farmaco 16 58 (1.961).

El procedimiento consiste en convertir el 3β -acetato de 16-metil- 5α -pregn-16-en- 3β -ol-11,20-diona, en su epóxido $16\alpha,17\alpha$, por tratamiento con peróxido de hidrógeno en una solución alcalina alcohólico-acuosa, a la temperatura ambiente durante 15-20 horas. El epóxido resultante se calienta con ácido p-tolueno-sulfónico en un disolvente inerte, por ejemplo, benceno, a la temperatura de ebullición del disolvente, durante 2-3 horas, para obtener 16-metileno- 5α -pregnano- $3\beta,17\alpha$ -diol-11,20-diona.

Este último compuesto se convierte, por reducción suave, con hidrógeno, utilizando paladio absorbido en carbonato de metal alcalino, como catalizador, en un disolvente orgánico inerte, en 16 β -metil- 5α -pregnano- $3\beta,17\alpha$ -diol-11,20-diona, que prácticamente está libre del isómero 16α .

La 16 β -metil- 5α -pregnano- $3\beta,17\alpha$ -diol-11,20-diona se convierte en 21-acetato de 16 β -metil- 5α -pregnano- $3\beta,17\alpha,21$ -triol-11,20-diona, por tratamiento con bromo en un disolvente orgánico inerte a la temperatura ambiente, evaporación del disolvente a sequedad y reflujo del derivado-21 de bromo, bruto, durante 15-18 horas, con acetato potásico en acetona acuosa.



34185

5. Por oxidación del 21-acetato de 16 β -metil-5 α -pregnano-3 β ,17 α ,21-triol-11,20-diona, con una solución sulfúrica de ácido crómico en acetona, se obtiene 21-acetato de 16 β -metil-5 α -pregnano-17 α ,21-diol-3,11,20-triona. Esta última a través del derivado 2,4-dibromo obtenido por tratamiento con bromo en ácido acético, proporciona el producto final por deshidrobromación con una mezcla de bromuro de litio y carbonato de litio en dimetilformamida.
10. El producto final, o sea el 21-acetato, 16 β -metilprednisona, puede hidrolizarse de modo conocido, para obtener 16 β -metilprednisona.
15. Se ha comprobado que uno de los compuestos intermedios de este procedimiento, o sea el 21-acetato de 16 β -metil-5 α -pregnano-17 α ,21-diol-3,11,20-triona puede convertirse en 21-acetato de 16 β -metilprednisona, por un procedimiento más conveniente todavía que se describe a continuación y que constituye el objeto de este invento.
20. De acuerdo con este invento, al 21-acetato de 16 β -metil-5 α -pregnano-17 α ,21-diol-3,11,20-triona (I) disuelto en un disolvente orgánico inerte y anhidro, se agrega una solución de un equivalente molecular de bromo disuelto en el mismo disolvente, a una temperatura no superior a 20°C. Vertiendo la masa en agua helada, con preferencia "tamponada" con acetato sódico, se precipita y puede recogerse 21-acetato de 2-bromo-16 β -metil-5 α -pregnano-17 α ,21-diol-3,11,20-triona (II). El compuesto II se somete a reflujo con alrededor de 2 equivalentes moleculares de bromuro de litio
- 25.
- 30.

284185



-5-

5. y de carbonato de litio, en dimetilformamida, en ausencia de aire, y luego la masa se vierte en agua helada con anterioridad acidulada enérgicamente por la adición de ácido clorhídrico. El producto precipitado es 21-acetato de 16 β -metil-pregn-1-eno-17 α , 21-diol-3,11,20-triona (III).

10. El mono-eno III se somete finalmente a reflujo con dióxido de selenio en una mezcla 1:10 de ácido acético y un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre 80° y 90°C. Aunque para este objeto son satisfactorios muchos disolventes orgánicos, tales como el dioxano y muchos alcoholes alifáticos inferiores, se prefiere emplear butanol terciario que siempre ha proporcionado excelentes resultados. Después de separar el disolvente en vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo, y la solución se lava con solución de bicarbonato sódico, hasta la reacción neutra; luego con una solución de sulfuro amónico y de cloruro sódico en agua y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza en acetona acuosa proporcionando 21-acetato de 16 β -metilprednisona, en estado altamente puro.

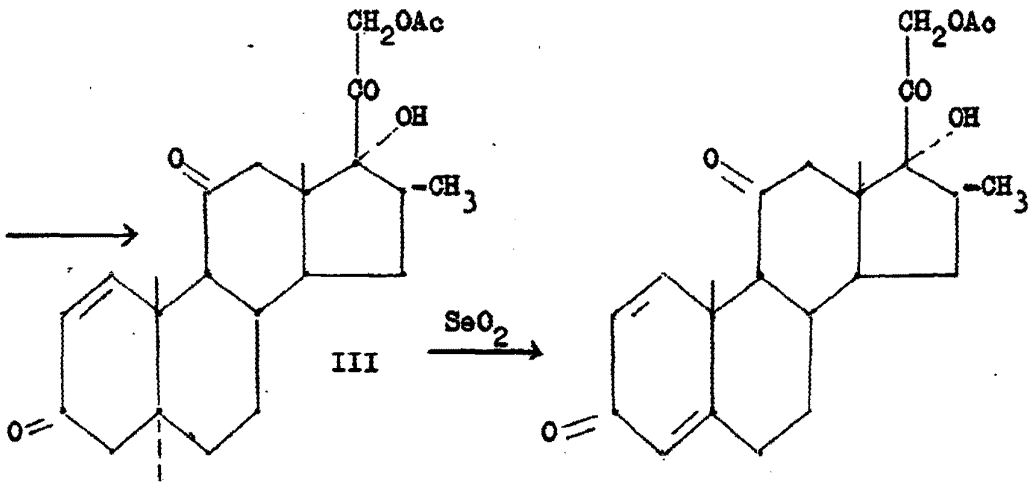
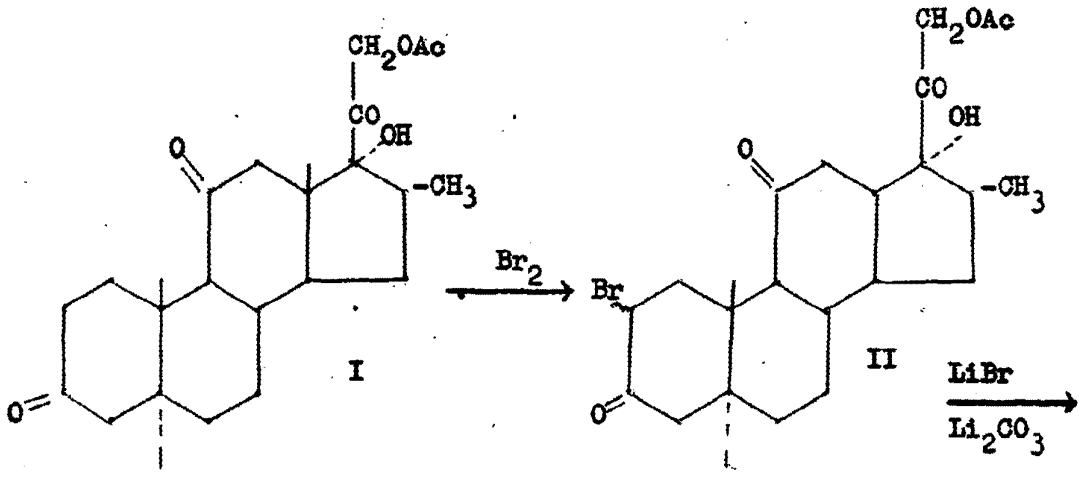
15.

20.

El esquema de la reacción es el siguiente:

204185

15ENE



El ejemplo siguiente aclara este invento.

EJEMPLO -

A una solución de 40 g de 21-acetato de 16 β -metil-5 α -pregnano-17 α ,21-diol-3,11,20-triona en 900 cc de dioxano, se agrega rápidamente una solución de 15,6 g de bromo en 156 cc de dioxano, cuidando de

1841 85

-7-



- que la temperatura no exceda de 20°C. La mezcla se vierte luego en 10 litros de agua que contenga 2 kg. de hielo y 20 g de acetato sódico. El precipitado se recoge y se seca. Rendimiento, 45,2 g (95%) de
5. 21-acetato de 2-bromo-16 β -metil-5 α -pregnano-17 α ,21-diol-3,11,20-triona, punto de fusión 135-139°C (α)_D+119° (dioxano) ó +111,6° (cloroformo).
10. Se somete a reflujo en atmósfera de nitrógeno, durante unos 90 minutos, una mezcla de 34,6 g del bromo-derivado anterior, 370 cc de dimetilformamida, 13,28 g de carbonato de litio y 13,28 g de bromuro de litio. Luego se separa por destilación alrededor de 200 cc de dimetilformamida, y el residuo se vierte en 10 litros de agua que contenga 2 kg de hielo y 80 cc de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se recoge y se lava completamente con agua.
15. Rendimiento, 27,6 (95%) de 21-acetato de 16 β -metil-pregn-1-eno-17 α ,21-diol-3,11,20-triona, punto de fusión 225-230°C, (α)_D+167° (c 0,5, dioxano).
20. Se somete a reflujo durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 39 g del mono-eno anterior, 1950 cc de ter-butanol, 19,5 cc de ácido acético y 11,7 g de dióxido de selenio; luego se añade una cantidad ulterior de 11,7 g de dióxido de selenio, y se continúa el reflujo durante unas 20 horas. Después de enfriar la mezcla, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se trata con 2 litros de acetato de etilo y se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y luego con una solución acuosa de sulfuro amónico, y finalmente con una solución acuosa y satu-
- 25.
- 30.

284185

15 EN



-8-

rada de cloruro sódico. La capa en acetato de etilo, se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en acetona caliente. Después de la adición de agua y de enfriamiento, precipita 21-acetato de 16β -metilprednisona, que se recoge y seca. Rendimiento 29,5 g (76%), punto de fusión 218-220°C, $(\alpha)_D + 207,1^\circ$ (c 0,5 CHCL₃).

5.

El rendimiento total, partiendo de 21-acetato de 16β -metil- 5α -pregnona- 17α , 21-diol-3,11,20-triona, es por tanto de 68% aproximadamente.

10.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15.

También se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en norteamérica con fecha 29 de enero de 1.962, nº 169.651 accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los

20.

Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 21-ACETATO DE 16β -METILPREDNISONA"; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1ª - Procedimiento de obtención de 21-acetato de 16β -metilprednisona, caracterizado por comprender el juntar 21-acetato de 16β -metil- 5α -pregnona- 17α , 21-diol, y bromo en una relación molecular de 1:1 aproximadamente, a una temperatura no superior a 20°C, en un disolvente orgánico inerte; el someter

30.

284185

15E



-9-

5. a reflujo el 21-acetato de 2-bromo-16 β -metil-5 α -pregnona-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona obtenido, con unos 2 equivalentes molares de bromuro lítico y carbonato lítico en dimetil formamida, y el someter a reflujo el 21-acetato de 16 β -metilpregn-1-eno-17 α , 21-diol, con dióxido de selenio en una mezcla aproximadamente de 1:10 de ácido acético y un disolvente orgánico inerte, miscible con el ácido acético.

10. 2^a - Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado, porque el disolvente orgánico inerte miscible con ácido acético, es un alcohol alifático inferior.

15. 3^a - Procedimiento, según reivindicación 2^a, caracterizado porque el alcohol alifático inferior, es ter-butanol.

20. 4^a - Procedimiento de obtención de 21-acetato de 16 β -metilprednisona, caracterizado por las etapas que comprenden el juntar 21-acetato de 16 β -metil-5 α -pregnona-17 α , 21-diol y bromo en una relación molecular de 1:1 aproximadamente, a una temperatura no superior a 20°C en dioxano; el someter a reflujo el 21-acetato de 2-bromo-16 β -metil-5 α -pregnona-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona obtenido con unos dos equivalentes molares de bromuro de litio y carbonato de litio en dimetilformamida, y el someter a reflujo el 21-acetato de 16 β -metil-pregn-1-eno-17 α , 21-diol obtenido con dióxido de selenio en una mezcla de 1:10 aproximadamente de ácido acético y ter-butanol.

30. 5^a - Procedimiento de obtención de 21-acetato de 16 β -metilprednisona, tal y como queda sustan-

284185

15E



-10-

cialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 15 ENE 1963

LEPETIT S.P.A.;
JIMÉNEZ ACEBO Y MODER