

335491

PATENTE DE INVENCION

BR. 319.

335491



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar esteroideo-oxazolinás"

==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: LEPETIT, S.p.A., entidad francesa, residente en Via Roberto Lepetit 8, MILAN, Italia.

==.==.==.==.==.==.==

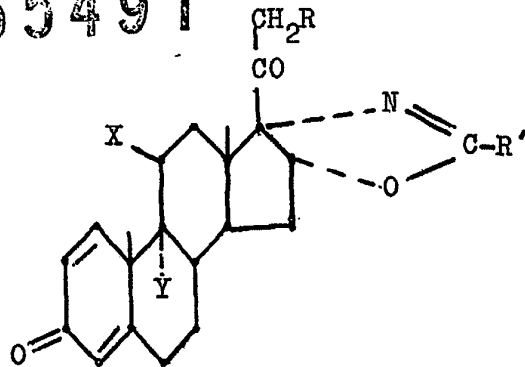
Este invento se refiere a nuevos esteroides y a un procedimiento para su preparación. Más especialmente, los compuestos con los que este invento se relaciona, son esteroideo-oxazolinás de fórmula

5.



335491

5.



10.

en la que R representa hidrógeno, hidroxilo o un grupo aciloxi, R' representa hidrógeno, grupos alquilo inferiores o fenilo, y X e Y son átomos de halógeno.

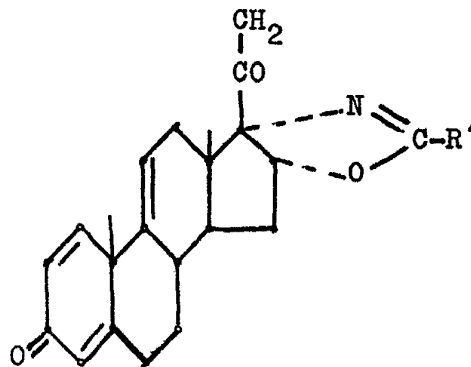
15.

Los compuestos de este invento poseen actividad anti-inflamatoria y pseudohormonal que es superior a la de uno de los esteroides análogo a 9,11-dihalogenados ya empleados en la Terapéutica. Esta actividad superior se confirmó en los ensayos farmacológicos con animales, que revelaron un grado de actividad muchas veces superior a la de los compuestos afines, en idénticas condiciones.

20.

El procedimiento para la preparación de las esteroideo-oxazolininas que se describen y reivindican, arranca de una pregna-1,4,9(11)-trieno-(17 α ,16 α -d)-oxazolinina de fórmula

25.



30.

en la que R y R' tienen los significados anteriores, que



335491

se tratá bien con cloro en presencia de una piridina, o con un agente elegido de N-haloimidias de ácidos alifáticos monocarboxílicos y N-haloimidias de ácidos alifáticos dicarboxílicos, junto con un haluro de hidrógeno, en presencia de cloruro lítico, en un disolvente.

5.

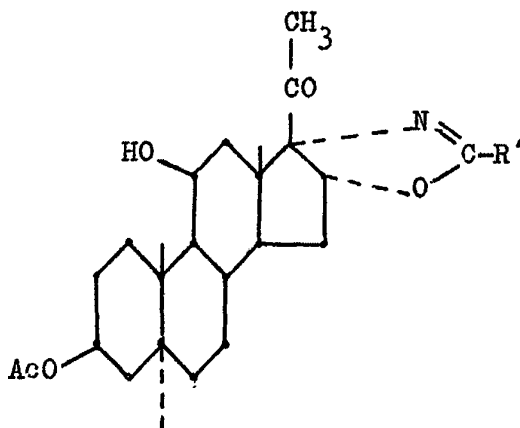
La preгна-1,4,9(11)-trieno de partida, se prepara a su vez utilizando como compuestos de partida los esteroides descritos y reivindicados en la Solicitud pendiente nº 325.755 de 1966, de los mismos Solicitantes, a través de una serie de etapas todas ellas utilizadas en general en la química de los esteroides. Los ejemplos siguientes, además de facilitar en detalle los procedimientos reivindicados, describen también las etapas para la preparación de los preгна-1,4,9(11)-trienos de partida.

10.

15.

En términos generales, estas etapas comprenden la conversión de un 3β-acilato de 5α-pregnano-3β,11β-diol-20-ona-(17α,16α-d)-oxazolina de fórmula

20.



25.

en el preгна-1,4,9(11)-trieno deseado, a través de la formación de los compuestos intermedios siguientes, cuando el compuesto final ha de llevar un grupo 21-hidroxi o

30.



21-aciloxi:

335491

- 3β -acilato de 5α -pregn-9(11)-eno- 3β -ol-20-ona-(17α ,
16 α -d)-oxazolina
- 5α -pregn-9(11)-eno- 3β -ol-20-ona-(17α ,16 α -d)-oxazolina
- 5. - 21-acilato de 5α -pregn-9(11)-eno- 3β ,21-diol-20-ona-
(17α ,16 α -d)-oxazolina
- 21-acilato de 5α -pregn-9(11)-eno-21-ol-3,20-diona-
(17α ,16 α -d)-oxazolina
- 21-acilato de pregn-9(11)-eno-2,4-dibromo-21-ol-3,20-
10. diona-(17α ,16 α -d)-oxazolina
- 21-acilato de pregna-1,4,9(11)-trieno-21-ol-3,20-diona-
(17α ,16 α -d)-oxazolina.

15. Resultará completamente evidente para todos los peritos en la materia, que cuando no han de hallarse presentes en el compuesto final el grupo 21-hidroxi o 21-aciloxi, algunas etapas de la preparación antes indicada, habrán de omitirse.

Los compuestos intermedios serán entonces los siguientes:

- 20. - 5α -pregn-9(11)-ona- 3β -ol-20-ona-(17α ,16 α -d)-oxazolina
- 5α -pregn-9(11)-eno-3,20-diona-(17α ,16 α -d)-oxazolina
- pregn-9(11)-eno-2,4-dibromo-3,20-diona-(17α ,16 α -d)-oxa
zolina
- pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona-(17α ,16 α -d)-oxazoli
25. na.

30. Estas preparaciones de los pregna-1,4,9(11)-trienos de partida, se facilitan como ejemplos solamente, dado que los peritos en la materia comprenderán fácilmente modificaciones susceptibles de introducir, en la preparación. Es, desde luego, posible, introducir el grupo 21-

335491

- 5 -



5. áciloxi después de prepararse una 21-no-oxigenada pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona de acuerdo con el procedimiento antes descrito. En cualquiera de los casos es evidente que los pregna-1,4,9(11)-trienos son los compuestos intermedios clave para la preparación de los compuestos de este invento.

Los Ejemplos siguientes se hacen figurar con objeto de aclaración solamente y no están destinados a indicar los límites de este invento.

10. EJEMPLO 1 - 21-acetato de pregna-1,4-dieno-9 α ,11 β -dicloro-21-ol-3,20-dieno-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina.

15. Se disuelve 1 g de 21-acetato de pregna-1,4,9-(11)-trieno-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina en 40 cc de cloroformo que contenga 5 cc de piridina. A través de esta solución se hace borbotar cloro a 0°C, durante 30 segundos. La agitación se prolonga durante 30 minutos, luego se diluye la mezcla con 100 cc de cloruro de metileno y se lava con tiosulfato acuoso al 2% de sodio y luego con ácido sulfúrico diluido y agua.
20. El producto obtenido se purifica cromatográficamente en gel de sílice (20 g) utilizando una mezcla benceno:acetato de etilo (9:1) como disolvente de elución, obteniéndose así 0,6 g de derivado 9 α ,11 β -dicloro, que cristaliza en acetona-hexano, punto de fusión 158 - 160°C, (η)_D = + 104,6° (c 0,5, CHCl₃).

Preparación del compuesto de partida.

- 1) 5 α -pregnano-3 β ,11 β -diol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina.
30. Se disuelven en metanol 115 g de 3-valerato de

335491

11 ENF



- 5 α -pregnano-3 β -ol-11,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina, y la solución se calienta a la temperatura de ebullición; luego se añaden 540 cc de agua, 62,2 cc de piridina y 88 g de hidrocloreto de semicarbazida. La mezcla se somete a reflujo durante 5 horas y luego, después de evaporación del metanol, se vierte en 3500 cc de agua. Se forma un precipitado que es el derivado de 21-semicarbazida, que pesa 117 g y tiene un punto de fusión de 229-232°C, (α)_D = + 43,2° (c 0,5, CHCl₃). 60 g del compuesto anterior disueltos en 1200 cc de etanol, se calienta a 60-70°C y a esta solución se agrega otra solución de 18,8 g de KHCO₃ en 18,8 cc de agua, en corriente de nitrógeno. Luego se añaden cuidadosamente 14,4 g de borohidruro de sodio a la mezcla en ebullición. Después de hervir durante 90 minutos, la mezcla se enfría, y su pH se hace neutro con ácido acético al 10%. El etanol se elimina por destilación, se añade agua y se realiza una extracción con cloroformo. El producto es escasamente soluble en cloroformo de tal modo que finalmente se separa por cristalización; peso 58 g, punto de fusión 235-238°C. Es el derivado 11 β -hidroxi. Una solución de 22 g de este producto en 220 cc de metanol y 220 cc de ácido clorhídrico al 10%, se somete a reflujo durante 90 minutos. El etanol se destila a continuación y la solución resultante se enfría y se alcaliniza con hidróxido sódico al 10%. Se obtienen 21 g de 5 α -pregnano-3 β ,11 β -diol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina, punto de fusión 120-125°C.
- 2) 3-acetato de 5 α -pregnano-3 β ,11 β -diol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina.
30. Durante 5 minutos se calienta en agua una mezcla



335491

11

- de 28,2 g de 5 α -pregnano-3 β ,11 β -diol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina, 100 cc de piridina y 28,2 cc de anhídrido acético. La mezcla se vierte en agua helada que contenga 100 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se forma un precipitado que se lava repetidamente con agua y se seca. La solución acuosa se purifica cromatográficamente utilizando gel de sílice y benceno que contenga 5% de acetona, como disolvente de elución. Por evaporación del disolvente, se obtiene otra cantidad de producto, rendimiento total 22 g, punto de fusión 143-145 $^{\circ}$ C (η)_D = + 60,6 (c 0,5%, CHCl₃).
5. 3) 3-acetato de 5 α -pregn-9(11)-eno-3 β -ol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina.
10. En 93,2 cc de dimetilformamida y 30,9 cc de colidina se disuelven 17,34 g de 3 acetato de 5 α -pregnano-3 β ,11 β -diol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina. A esta solución se le añaden 10,45 cc de cloruro de metanosulfónilo, a una temperatura de 10 $^{\circ}$ C y luego 8,4 cc de dimetilformamida que contenga SO₂ (6% agua en ebullición). La temperatura se deja ascender a 35 $^{\circ}$; la mezcla se agita durante 10 minutos, luego se enfría y se vierte en 1000 cc de agua helada que contenga 10 g de acetato sódico. Se realiza una extracción con CHCl₃ y la solución obtenida se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se elimina el disolvente. El producto oleaginoso así obtenido pesa 17,79 g y es 3-acetato de 5 α -pregn-9(11)-eno-3 β -ol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina.
15. 4) 5 α -pregn-9(11)-eno-3 β -ol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina.
20. Se calienta a reflujo 17,79 g de 3-acetato de
- 25.
- 30.

335491



5. 5α -pregn-9(11)-eno- 3β -ol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina disueltos en 300 cc de metanol, y luego se agrega una solución de 4,86 g de KOH en 80 cc de agua. La mezcla se permite que hierva durante 10 minutos y luego el disolvente orgánico se retira por destilación y la solución resultante se neutraliza con $\text{CH}_3\text{-COOH}$. Después de extracción con cloroformo y evaporación del disolvente, el residuo se recoge en etanol y se precipita por dilución con agua. Rendimiento 14 g, punto de fusión $90\text{-}93^\circ$, $(\alpha)_D = + 48,6$ (c 0,5%, CHCl_3).
10. 5) 21-acetato de 5α -pregn-9(11)-eno- 3β ,21-diol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina.
- A 9,74 g de 5α -pregn-9(11)-eno- 3β -ol-20-ona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina disueltos en 290 cc de cloroformo, se añaden 19,5 cc de una solución de 24% de ácido bromhídrico en ácido acético y 4,15 g de bromo en 39 cc de CHCl_3 . La mezcla se neutraliza con bicarbonato sódico, la capa de cloroformo se separa a sequedad en vacío. El residuo es el derivado 21-bromo, y se disuelve en 48 cc de acetona que se añade a una solución en ebullición de la composición siguiente: 79,5 cc de trietilamina, 79,5 cc de acetona, 48 cc de ácido acético glacial. Después de someterse a reflujo durante 1 hora, el disolvente orgánico se elimina en vacío y se añaden 200 cc de agua.
15. El producto se extrae con cloroformo y se cristaliza en éter isopropílico; es el 21-acetato, peso 7,79 g, punto de fusión $176\text{-}179^\circ\text{C}$, $(\alpha)_D = + 10,7$ (c 0,5%, CHCl_3).
20. 6) 21-acetato de 5α -pregn-9(11)-eno-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-butiloxazolina.
25. Una solución de 30 g de 21-acetato de 5α -pregn-
- 30.

335491



5. -9(11)-eno-3 β ,21-diol-20-ona-(17 α ,16 β -d)-2'-butiloxazoli
na en 1300 cc de acetona, se oxida, a la temperatura am-
biente, por 1 volúmen de 20 cc de una solución de ácido
crómico 8 N en ácido sulfúrico, la mezcla se diluye lue-
go con 1500 cc de agua helada, y casi todo el disolvente
orgánico se separa por evaporación. Una extracción con
cloroformo, que luego se elimina, da por resultado un pro-
ducto que se recibe en éter dietílico. Evaporando el di-
solvente se obtienen 16,65 g del 3-oxo-derivado, punto de
10. fusión 170-174°C (α)_D = + 27,2 (c 0,5%, CHCl₃).
- 7) 21-acetato de preña-1,4,9(11)-trieno-21-ol-
3,20-diona-(17 α ,16 β -d)-2'-butiloxazolina.
- Una solución de 8,36 g de 21-acetato de 5 α -pregn-
-9(11)-eno-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 β -d)-2'-butiloxazolina
15. en 110 cc de dioxano, que contenga 8,36 cc de una solu-
ción de ácido bromhídrico al 24% en ácido acético, se ha-
ce reaccionar en un periodo de 60 minutos, con 5,68 g de
bromo disuelto en 57 cc de ácido acético. La mezcla se
deja reposar durante 45 minutos, luego se vierte en 1000
20. cc de agua que contenga 35 g de acetato potásico, y se
filtra, obteniendo 10,7 g de 2,4-dibromo-derivado. Este
compuesto se disuelve en 42 cc de dimetilformamida y se
añade a una suspensión de 3,15 g de bromuro lítico y 6,36
g de carbonato de litio en 87 cc de dimetilformamida, se
25. agita y se calienta a 130° en corriente de nitrógeno, du-
rante 4 horas y luego se enfria y vierte en agua helada.
Una extracción con cloroformo proporciona el compuesto de
seado que se recristaliza en acetona-hexano; su peso es
de 8 g, punto de fusión 127-131°C, (α)_D = -37,9 (c 0,5
30. CHCl₃).



335491

EJEMPLO 2 - 21-acetato de preña-1,4-dieno-9 α ,11 β -
dicloro-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-
metiloxazolina.

5. Se disuelven 2 g de 21-acetato de preña-1,4,
9(11)-trieno-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxa
zolina, en 85 cc de ácido acético glacial. A esta so-
lución se añaden 7,5 g de cloruro lítico anhidro y,
después de enfriar a 5°C, 0,685 g de N-clorosuccinimida
y 2 cc de tetrahidrofurano que contenga 0,85 g de cloru
10. ro de hidrógeno. Después de mantener durante 2,5 horas
a la temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 700 cc
de agua. El producto cristalino se recoge en un filtro
y se cristaliza en acetona-hexano; es 21-acetato de
pregna-1,4-dieno-9 α ,11 β -dicloro-21-ol-3,20-diona-(17 α ,
15. 16 α -d)-2'-metiloxazolina. El producto obtenido pesa 1,7
g (rendimiento 75%), punto de fusión 215-218°C.

Se disuelve 1 g de este producto en 50 cc de
metanol que contenga 1,3 cc de ácido perclórico al 70%,
y 20 cc de tetrahidrofurano. Después de agitar durante
20. 16 horas a la temperatura ambiente, el producto se sepa-
ra por dilución con agua; luego se recoge en un filtro,
se lava y recristaliza en acetona, y así se obtiene 0,67
g (rendimiento 75%) de la requerida preña-1,4-dieno-9 α ,
11 β -dicloro-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxazoli
25. na, punto de fusión 211-214°C.

Preparación del compuesto de partida.

Se disuelve en 23 cc de dimetilformamida y, 7,5
cc de colidina, una cantidad de preña-1,4-dieno-11 β -ol-
3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxazolina, luego se vier-
30. ten en la mezcla agitada previamente enfriada a 10°C 2,5



335491

- cc de cloruro de metanosulfónico. Se añaden gota a gota a la misma temperatura 2,5 cc de dimetilformamida que contenga SO_2 (5% de agua en ebullición) y luego la solución se calienta a 20°C . La temperatura se mantiene a $30-33^\circ\text{C}$. Después de 10 minutos la temperatura se reduce y se conserva entre 10 y 20°C , y se añaden gota a gota 4,5 cc de agua. La mezcla se vierte luego en 250 cc de agua helada que contenga 5 g de acetato sódico. El producto se extrae con cloruro de metileno; esta solución se deshidrata y el disolvente se elimina por destilación. El residuo es pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona-(17 λ ,16 λ -d)-2'-metiloxazolina, rendimiento 2,77 g (71%), punto de fusión $249-252^\circ\text{C}$. El compuesto anterior (3,3 g) se disuelve en 24,8 cc de tetrahidrofurano anhidro y 24,8 cc de metanol. A esta mezcla se le agregan, con agitación enérgica, 5 g de óxido cálcico y 0,160 g de d,d'-azo-bis-isobutironitrilo. A la temperatura de 25°C , se añaden algunas gotas de una solución que contenga 3,3 g de yodo disuelto en una mezcla de 16 cc de tetrahidrofurano y 10 cc de metanol. Después de unos 30 minutos, se inicia la reacción y el yodo se absorbe; luego la solución de yodo restante se añade gota a gota a 10°C . 15 minutos después del término de la adición, se agregan 200 cc de cloruro de metileno; la mezcla se filtra y el residuo se lava perfectamente con cloruro de metileno en el filtro. El filtrado se lava con una solución muy fría al 25% de tiosulfato sódico en agua, luego con agua. La solución se seca y el disolvente se elimina por destilación. El residuo sólido obtenido se disuelve en 19 cc de acetona y luego esta solución se añade a una mezcla
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

335491



caliente (50°C) y agitada, preparada por adición, después del enfriamiento de 18,3 cc de ácido acético glacial a una mezcla de 30 cc de acetona en 30 cc de trietilamina. Esta solución se hierve durante 30 minutos, luego los disolventes orgánicos se evaporan en vacío y el residuo se recoge en 100 cc de agua. El producto bruto se cristaliza en metanol, rendimiento 2,5 g de 21-acetato de preña-1,4,9(11)-trieno-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxazolina.

10. EJEMPLO 3 - 21-acetato de preña-1,4-dieno-9 α -bromo-11 β -cloro-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxazolina.

A una solución de 2 g de 21-acetato de preña-1,4,9(11)-trieno-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxazolina en 85 cc de ácido acético glacial, se añaden 7,5 g de cloruro lítico anhidro y, después del enfriamiento a 0-5°C, 0,720 g de N-bromoacetamida, y 2 cc de tetrahidrofurano que contengan 0,185 mg de HCl. La mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, y luego se vierte en 700 cc de agua helada.

20. El precipitado recogido en el filtro y cristalizado en acetona, proporciona 1,58 g (rendimiento 70%) del 21-acetato de preña-1,4-dieno-9 α -bromo-11 β -cloro-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxazolina, punto de fusión 185-187°C.

25. EJEMPLO 4 - Pregna-1,4-dieno-9 α ,11 β -dicloro-3,20-diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxazolina.

30. Se disuelven 2 g de preña-1,4,9(11)-trieno, 3,20 -diona-(17 α ,16 α -d)-2'-metiloxazolina en 80 cc de cloroformo que contengan 10 cc de piridina. A través



- 13 -
335491

- de esta solución se hace borbotear cloro a 0°C durante medio minuto. El recipiente de reacción se agita luego durante 30 minutos a la temperatura ambiente y a continuación la mezcla se diluye con 200 cc de cloruro de metileno y se lava con solución de tiosulfato al 2%, ácido sulfúrico diluido y bicarbonato sódico. El disolvente se evapora y el residuo se recristaliza en alcohol absoluto. Se obtiene 1,85 g de derivado diclorado, punto de fusión 183-184°C, (rendimiento 77%), $(\alpha)_D^{25} + 13,8$ (CHCl₃).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 5 -21-acetato de preña-1,4-dieno-9 α ,11 β -dicloro-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 β -d)-oxazolina.

- Se disuelven 2 g de preña-1,4,9(11)-trieno-21-ol-3,20-diona-(17 α ,16 β -d)-oxazolina en 80 cc de cloroformo que contenga 10 cc de piridina. Se hace borbotear cloro a 0°C durante 20 segundos y el recipiente de reacción se agita durante 30 minutos. La mezcla a continuación se trata como se indicó en el Ejemplo anterior obteniéndose 1,8 g del 9 α ,11 β -dicloro-derivado, punto de fusión 186-188°C.
- 15.
- 20.

- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patentes presentada en Inglaterra con los números 1257/66 de 11 de enero de 1966; 31056/66 de 11 de julio de 1966, y 43628/66 de 29 septiembre de 1966, acogiendo-
- 25.
- 30.

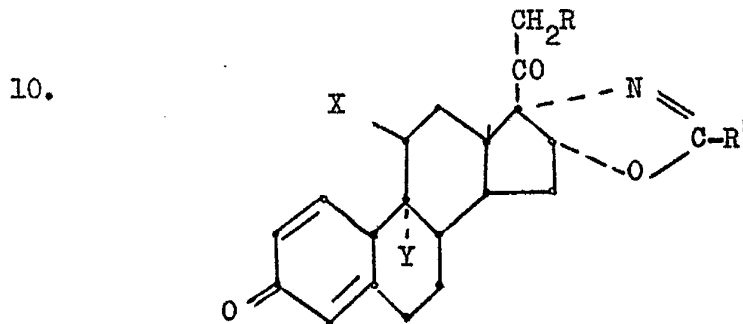
335-49714 -

11 ENE

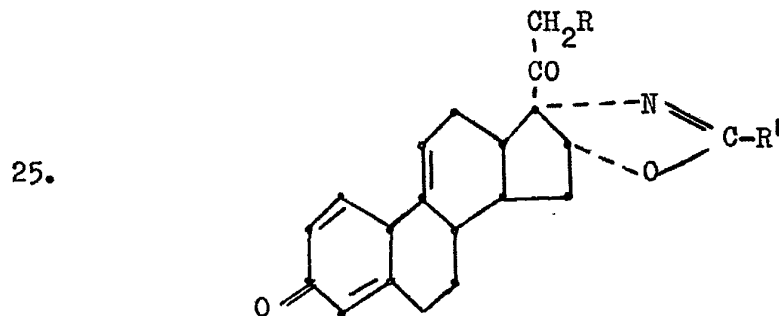


5. se por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTEROIDO-OXAZOLINAS", caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para preparar esteroideo-oxazolininas de fórmula general



20. en la que R es un miembro de la clase constituida por hidrógeno, hidroxilo, y aciloxi, R' es un miembro de la clase constituida por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo, y X e Y son átomos de halógeno, caracterizado porque se trata una esteroideo-oxazolinina de fórmula general.



en la que R y R' tienen los significados anteriores, bien con cloro en presencia de piridina, o con un agen-

335491



te elegido de las N-haloamidas de ácidos monocarboxílicos alifáticos y N-haloimidas de ácidos dicarboxílicos alifáticos junto con un haluro de hidrógeno en presencia de cloruro de litio en un disolvente.

5. 2.- "Procedimiento para preparar esteroideo-oxazolininas", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

14 FEB 1961

LEPINT, S.p.A.

J. GÓMEZ DE LOS RÍOS Y MODELA
Firmado por P. Fernández Ruiz