

388784

30



P.- 47.028

LP/RB/626

Nº 1.386 E.

388784

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u>
SUBCLASE <u>C</u>

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 ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, es
 tablecida en 35 bd. des Invalides, París, Francia
 por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 17ALFA-HIDRO
 XI-PREGNA-4,9(11)-DIENO-3,20-DIONA"

(Clase Internacional C07c)

=====

El presente invento se refiere a un proce
 dimiento de preparación de esteroides de la serie del
 pregnano.

5 Se sabe que la preparación de 19-nor-este-
 roides, es decir de esteroides de la serie del estrano,
 se ha vuelto una realidad industrial [véanse entre otras
 las publicaciones siguientes: Comptes Rendus de l'Ac.
 Sciences (1960) vol. 250, páginas 1084 y 1293; Angewandte
 Chemie (1960), página 725 (1965) página 185; Chem. and
 10 Eng. News, 2 Marzo 1964, página 427.

26.6.73.

388784



Se han considerado igualmente vías sintéticas para la preparación de esteroides cortisónicos. Un primer paso ha sido franqueado en esta dirección para la puesta a punto de procedimientos de alcoholación en posición 10 de los productos intermedios de la síntesis. Estos procedimientos se encuentran descritos en las patentes francesas números 1.255.101 y 1.550.974.

En cuanto a la construcción de la cadena lateral en posición 17, eran conocidos desde hace tiempo varios procedimientos pero, por lo que se sabe, ninguno era utilizado en la industria por razón de su carácter frecuentemente laborioso y de los rendimientos mediocres que proporcionaban.

El presente invento tiene como objeto un procedimiento que permite llegar a derivados de la serie del pregnano partiendo de ciertos derivados de la serie del estrano realizando así la unión entre la síntesis total de 19-nor-esteroides y la síntesis de esteroides de la serie del pregnano. Los derivados pregnánicos así obtenidos conducen, entre otros, a la serie de la cortisona y de sus numerosos derivados de sustitución y/o de transformación.

Este nuevo procedimiento presenta la ventaja de hacer posible la introducción del metilo angular en posición 10 beta y la construcción de la cadena lateral en 17, por una única y misma reacción. Los rendimientos de esta reacción son satisfactorios y presentan por lo tanto una fácil industrialización del procedimiento.

Otra ventaja de este procedimiento consiste en el hecho de que su materia prima puede ser preparada.

388784



da con facilidad partiendo de ciertos 19-nor-esteroides ya preparados a escala industrial por vía de síntesis total, (véase por ejemplo la publicación antes mencionada en Chem. and Eng. News., del 2 de Marzo de 1964, página 42).

5

El procedimiento objeto del invento está basado en una reacción de Grignard, la cual produce una doble metilación, al nivel del carbono 10 y sobre el carbono de la cianhidrina en 17 de un derivado esteroide de la serie del estrano.

10

Según las investigaciones efectuadas, este derivado esteroide escogido deberá presentar las tres características siguientes:

15

1º.- Un puente oxídico entre los carbonos 5 y 10 de configuración alfa,

2º.- Una cianhidrina en 17 con el grupo nitrilo de configuración beta,

3º.- Un doble enlace \triangle_9 (11).

20

Por lo tanto, el nuevo procedimiento consiste esencialmente en hacer reaccionar un halogenuro tal como cloruro, bromuro o yoduro de metilmagnesio con un 5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-hidroxi-17beta-ciano-9,11-deshidro-esteroide de la serie del estrano, del que se protege de modo previo el hidroxilo en 17 bajo forma de una función fácilmente separable. La molécula esteroide comprenderá preferentemente una función oxigenada en posición 3, protegida de manera igualmente temporal. La molécula podrá llevar evidentemente, además, otras funciones no reactivas o poco reactivas en las condiciones de una reacción de Grignard, o también protegidas bajo forma de bloqueos

25

30

15.2.71.

388784

25 MAR



temporales, fácilmente separables.

Si la función oxigenada en 3 es una cetona, se podrá utilizar, para protegerla, un bloqueo bajo forma de un cetal cíclico o abierto. Es particularmente cómodo utilizar el etilén-cetal.

Si la función oxigenada en 3 es un alcohol, se podrá protegerla por previa transformación en un éter fácilmente separable, tal como por ejemplo el éter trimetil-silánico.

Igualmente, para proteger la función alcohol en 17, se podrá recurrir a un éter fácilmente separable, tal como el éter trimetil-silánico más arriba mencionado.

En el caso particular del bloqueo del alcohol en 17, bajo forma de un éter trimetil-silánico, la reacción de Grignard conduce directamente al derivado pregnánico 17-hidroxilado, sin tener que proceder a una reacción suplementaria de liberación de la función protegida.

En un modo de ejecución actualmente preferido, representado por el diagrama de reacción A, se utiliza para la reacción de Grignard 3-etiléndioxi-5alfa, 10alfa-epoxi-17alfa-trimetilsilanoxi-17beta-ciano-estr-9(11)-eno, de fórmula IV. El producto es sometido a la acción del bromuro de metil-magnesio trabajando en solución en tetrahidrofurano. Después de tratamiento con cloruro de amonio, se aísla la 3-etiléndioxi-5alfa, 17alfa-dihidroxi-pregn-9(11)-eno-2-ona, de fórmula V.

El 3-etiléndioxi-5alfa, 10alfa-epoxi-17alfa-trimetilsilanoxi-17beta-ciano-estr-9(11)-eno, IV, se

30
9.3.71.

388784

2 MAR 1951



5 obtiene a su vez partiendo de la 3-etiléndioxi-estra-5(10),
9(11)-dieno-17-ona, I (descrita en la patente francesa
número 1.336.083) con la cual se condensa en medio ácido
un cianuro de metal alcalino lo cual proporciona, de mane
ra inesperada, un único isómero, el 3-etiléndioxi-17beta-
ciano-estra-5(10), 9(11)-dién-17alfa-ol, II, y éste por
reacción en medio alcalino con cloro-trimetil-silano con-
duce al 3-etiléndioxi-17alfa-trimetilsilanoxi-17beta-cia
no-estra-5(10),9(11)-dieno, III, el cual bajo la acción
10 de un per-ácido proporciona el derivado 5alfa, 10alfa-epo
xi IV, deseado.

15 Según una variante del procedimiento ante-
dicho, se puede igualmente proceder de modo directo a la
epoxidación de la cianhidrina, II, y proteger después el
hidroxilo en 17alfa bajo forma de éter trimetil-silánico.

20 La 3-etiléndioxi-5alfa,17alfa-dihidroxi-
-pregn-9(11)-eno-20-ona, V, que resulta del procedimien-
to descrito, permite llegar en una única reacción a la
17alfa-hidroxi-pregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona VI. La se
paración del cetal en 3 y la deshidratación en 4,5 se ob-
tienen por tratamiento del compuesto V con un agente áci-
do, preferentemente una resina sulfónica bajo forma áci-
da. Se trabaja ventajosamente en medio alcohólico en pre-
sencia de una pequeña cantidad de agua.

25 La dieno-diona, VI, obtenida es un precur-
sor particularmente cómodo para la obtención de numerosos
derivados cortisónicos, dado que permite una colocación
rápida de la función oxigenada en 11 y eventualmente del
flúor en 9alfa siguiendo métodos bien conocidos (véase
30 por ejemplo Fieser and Fieser, Steroide, Verlag Chemie

388784



1961, páginas 754 y 786).

5 La introducción del alcohol, libre o este-
rificado en posición 21 puede realizarse, por otra parte,
con facilidad según el procedimiento de la patente france-
sa número 1.237.729.

El esquema de reacción B proporciona en el
anejo resumen de algunas transformaciones ulteriores posi-
bles.

10 Los ejemplos siguientes harán comprender
mejor el invento. Es evidente que estos no representan
más que un modo de ejecución particular del procedimiento
general del presente invento.

15 Ejemplo I. Preparación de 3-etiléndioxi-
5alfa,17alfa-dihidroxi-pregn-9(11)-eno-20-ona, V, por
reacción de 3-etiléndioxi-5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-tri-
netilsilanoxi-17beta-ciano-éstr-9(11)-eno, IV, con bromu-
ro de metil-magnesio:

20 Se disuelven 1,3 g de 3-etiléndioxi-5alfa,
10alfa-epoxi-17alfa-trimetsilsilanoxi-17beta-ciano-éstr-
9(11)-eno, IV, en 15 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se
añaden 35 cm³ de una solución molar de bromuro de metil-
-magnesio en tetrahidrofurano y se agita la mezcla de reac-
ción puesta bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora
y media a la temperatura ambiente. Se calienta a conti-
25 nuación a reflujo y después se reduce la solución a apro-
ximadamente 15 cm³. La solución concentrada es calentada
a reflujo durante 4 horas, y luego es abandonada a la tem-
peratura de 20-25°C durante una noche. Se diluye el medio
de reacción por adición de tetrahidrofurano, se vierte en
30 una solución concentrada de cloruro de amonio y se extrae
15.2.71.

388784

25



con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad bajo vacío.

El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y es eluido con cloroformo con 10% de acetona.

5 Se obtiene 3-etiléndioxi-5alfa,17alfa-dihidroxi-pragn-9(11)-eno-20-ona, V, con un rendimiento de 60%. El producto se presenta bajo forma de cristales, p. de f. = 160°C, solubles en cloroformo y etanol e insolubles en agua.

10 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo II. Preparación de 3-etiléndioxi-5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-trimetilsilanoxi-17beta-ciano-éstr-9(11)-eno, IV, a partir de 3-etiléndioxi-estra-5(10), 9(11)-dieno-17-ona, I.

Etapa A: Cianuración

Se disuelven 24 g de 3-etiléndioxi-estra-5(10), 9(11)-dieno-17-ona, I, en 1500 cm³ de metanol anhidro, se añaden 53 g de cianuro de potasio y luego, lentamente en el espacio de un cuarto de hora aproximadamente, 37 cm³ de ácido acético glacial. La mezcla de reacción es agitada a la temperatura de 20°C durante 20 horas. Se agregan 15 cm³ más de ácido acético, se agita durante algunos minutos, luego se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con bicarbonato de sodio y con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío. El residuo es recristalizado en una mezcla de cloruro de metileno-metanol (5-1) y luego en éter isopropílico y se obtiene, con un rendimiento de aproximadamente 90%, 3-etiléndioxi-17beta-ciano-estra-

30

9.3.71.

388784

2 MAR 1951



-5(10),9(11)-dieno-17alfa-ol, II, p. de f. 233-234°C,
 $[\alpha]_D^{20} = + 164^\circ$ (c = 0,4%, en cloroformo). El producto
se presenta bajo forma de cristales blancos, solubles en
cloruro de metileno, insolubles en metanol y en éter iso-
propílico.

Análisis:

Calculado: C % 73,87 H % 7,97 N % 4,10

Encontrado: 73,8 7,9 3,8

Por lo que se sabe, este compuesto no está
descrito en la bibliografía.

Etapa B: Protección del hidroxilo en 17_
del 3-etiléndioxi-17beta-ciano-estra-5(10),9(11)-dieno-
17alfa-ol, II

Se disuelven 0,345 g de 3-etiléndioxi-17be-
ta-ciano-estra-5(10),9(11)-dieno-17alfa-ol, II, en 5 cm³
de piridina, se añade 1 cm³ de clorotrimetil-silano, se po-
ne la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno y se
agita a la temperatura de 20-25°C durante 3 horas. Se re-
coge con una solución acuosa saturada de bicarbonato de
sodio y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los
extractos con agua, se seca y se evapora hasta sequedad
bajo vacío. El residuo es utilizado tal como está para
la continuación de la síntesis. El 3-etiléndioxi-17alfa-
trimetilsilanoxi-17beta-ciano-estra-5(10), 9(11)-dieno,
III, utilizable para la etapa siguiente, obtenido con un
rendimiento cuantitativo, se presenta bajo forma de un
producto oleoso, soluble en cloroformo y alcohol e insolu-
ble en agua.

El espectro de I.R. confirma la ausencia
del hidroxilo, la presencia de las bandas que correspon-
15.2.71.

388784



den a las funciones nitrilo, cetal y doble enlace, así como absorciones suplementarias intensas a aproximadamente 9,1 μ , 10,9 μ , 11,6 μ y 11,9 μ .

5 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa C: Formación del epóxido 5alfa, 10alfa del 3-etiléndioxi-17alfa-trimetil-silanoxi-17beta-ciano-estra-5(10),9(11)-dieno, III.

10 Se disuelven 0,41 g de 3-etiléndioxi-17alfa-trinetilsilanoxi-17beta-ciano-estra-5(10),9(11)-dieno, III, en 14 cm³ de cloroformo, se pone la solución bajo atmósfera de nitrógeno, se enfría a 0°C, y luego en el espacio de 10 minutos se añaden 0,215 g de ácido meta-
15 -cloroperbenzoico, con una concentración de aproximadamente 80%. La mezcla de reacción mantenida a 0°C es agitada durante 15 minutos y luego es vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

Se decanta y se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo es
20 cromatografiado sobre gel de sílice y es eluído con benceno que contiene 10% de acetato de etilo.

Se obtiene un rendimiento de aproximadamente 60% de 3-etiléndioxi-5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-trinetilsilanoxi-17beta-ciano-estr-9(11)-eno, IV. El producto
25 se presenta bajo forma de cristales blancos, p. de f. = 150-155°C, solubles en cloroformo y etanol, insolubles en agua.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo III: Transformación de 3-etilén-

30
15.2.71.

388784

30



dioxi-5alfa,17alfa-dihidroxi-pregn-9(11)-eno-20-ona, V
por separación del cetal en 3 y deshidratación, en 17al-
fa-hidroxi-pregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona, VI.

5 Se disuelven 64 mg de 3-etiléndioxi-5alfa,
17alfa-dihidroxi-pregn-9(11)-eno-20-ona, V, en 1,5 cm³ de
etanol al 95%, se añaden 0,15 g de resina sulfónica, in-
tercambiadora de cationes, en forma ácida y se calienta
a ebullición bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de
reacción es agitada durante 4 horas, luego se enfría, se
10 filtra y se evapora hasta sequedad. Se recristaliza el
residuo en éter etílico y se recoge aproximadamente 50%
de 17alfa-hidroxi-pregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona, VI.
El producto obtenido es idéntico a una muestra preparada
por otra vía.

15 La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Francia, el 4 de Marzo de 1970, bajo el Nº
70.07756, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud

26.6.73

MG

388784

30



de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento de preparación de la 17alfa-hidroxi-pregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona, caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro de metil-
-magnesio con un 5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-hidroxi-17beta-ciano-estr-9(11)-eno que presenta en posición 3 una función oxigenada, estando esta función y el hidroxilo en 17 protegidos temporalmente por bloqueos fácilmente
10 separables para obtener, después de la liberación del hidroxilo en 17, el derivado 5alfa,17alfa-dihidroxi-20-ona-9,11-deshidro-pregnánico correspondiente, que se somete a la acción de un agente ácido, y se aísla la 17alfa-hidroxi-pregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona buscada.

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el 5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-hidroxi-17beta-ciano-éstr-9(11)-eno de partida presenta en posición 3 una cetona, y ésta es protegida bajo forma de un cetal cíclico o abierto.

20 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el cetal que protege a la cetona en 3 es el etilécetal.

25 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el 3-oxígeno-5alfa, 10alfa-epoxi-17alfa-hidroxi-17beta-ciano-éstr-9(11)-eno presen

26.6.73.

MG

388784

30



ta un hidroxilo en posición 3 y éste está protegido bajo forma de un éter fácilmente separable.

5 5a.- Un procedimiento según la reivindicación 4a, caracterizado porque el hidroxilo en 17 del 3-oxígeno-5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-hidroxi-17beta-ciano-estr-9(11)-eno es protegido bajo forma de un éter trimetilsilánico.

10 6a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se hace reaccionar un halogenuro tal como cloruro, bromuro, o yoduro de metilmagnesio con el 3-etiléndioxi-5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-trimetilsilanoxi-17beta-ciano-éstr-9(11)-eno en solución en tetrahidrofurano y se obtiene directamente la 3-etiléndioxi-5alfa,17alfa-dihidroxi-pregn-9(11)-eno-20-ona.

15 7a.- Un procedimiento según la reivindicación 6a, caracterizado porque la 3-etilén-dioxi-5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-trimetilsilanoxi-17beta-ciano-éstr-9(11)-eno, que sirve de materia prima para la reacción con el halogenuro de metilmagnesio, es preparado partien
20 do de 3-etiléndioxi-estra-5(10), 9(11)-dieno-17-ona, con la cual se condensa en medio ácido un cianuro de metal alcalino para obtener 3-etiléndioxi-17beta-ciano-estra-5(10),
25 9(11)-dieno-17alfa-ol, que se hace reaccionar en medio alcalino con cloro-trimetilsilano para obtener 3-etiléndioxi-17alfa-trimetilsilanoxi-17beta-ciano-estra-5(10),

26.6.73.

mg

388784



9(11)-dieno, el cual, sometido a la acción de un per-ácido, proporciona el 3-etiléndioxi-5alfa,10alfa-epoxi-17alfa-trimetilsilanoxi-17beta-ciano-estr-9(11)-eno.

5 8a.- Un procedimiento de preparación de la 17alfa-hidroxi-pregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona.


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


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

30 JUN. 1973

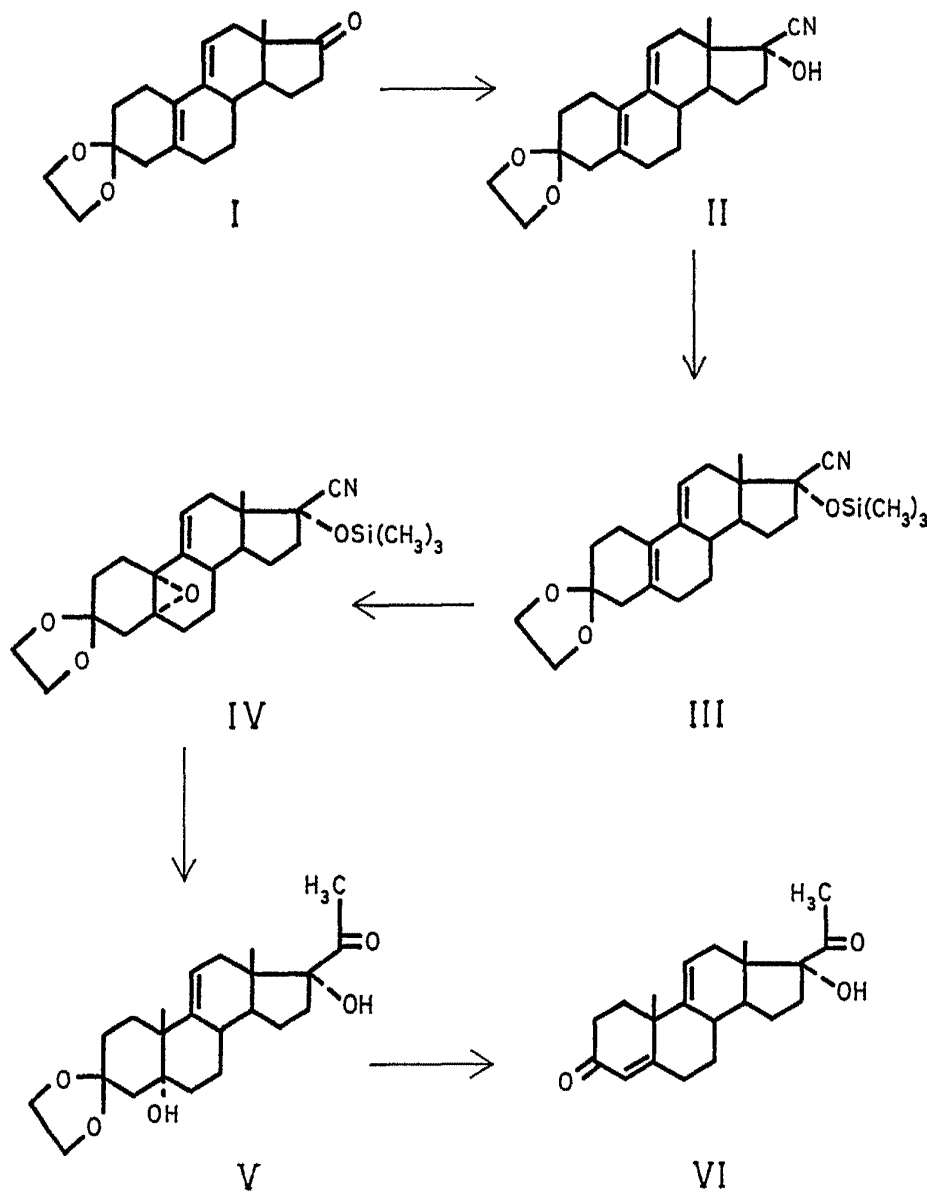
Madrid,

P. A.

Alberto de Echeburu
Por 


G.D.S.
26.6.73.

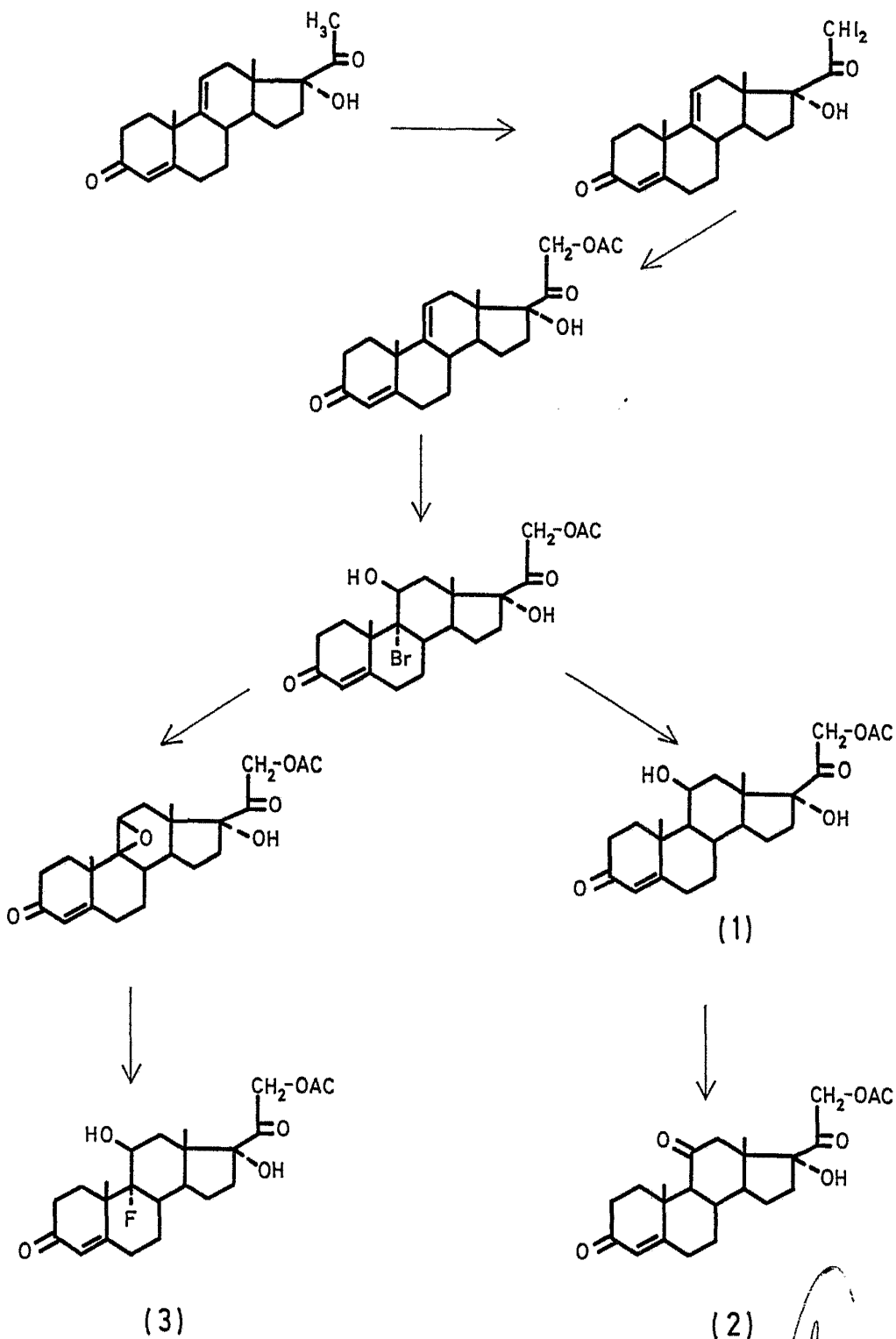
Esquema A **388784** *1961.12.7*



[Handwritten signature]

Esquema B

2 MAR 1977



Alfred...
Por...
[Signature]