

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES

11

21

NUMERO

478.942

10 A1

FECHA DE PRESENTACION

26-Marzo-1.979

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente de memoria y según el contenido de la memoria a juicio.

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-----------------|----------|---------|
| 90 PRIORIDADES: | | |
| 91 NUMERO | 92 FECHA | 93 PAIS |
| 890.101 | 27-3-78 | E.U.A. |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 81 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07S 5/00 // A61K 31/57 | |

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA CONVERSION SELECTIVA DE 20-METIL-PREGNA-3,5,20 (21)-TRIENO-3,2-DIOL-DIACETATO EN 3-OXO-20-METILPREGNA-4,20 (21)-DIENO-21-IL-ACETATO"

71 SOLICITANTE (S)

HENKEL CORPORATION (19.129-860 Case 3905)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

4620 West 77 th Street, Minneapolis, Minnesota 55435, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)

LeRoy O. Krbechek

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-71.388)

MCS/.

El presente invento se refiere a un procedimiento para la conversión selectiva de 20-metilpregna-3,5,20(21)-trieno-3,21-diol-diacetato en 3-oxo-20-metilpregna-4,20(21)-dieno-21-il-acetato, proporcionando el procedimiento una recuperación mejorada de este último compuesto que es un compuesto intermedio útil en la preparación de hormonas sexuales.

Desde hace mucho tiempo se sabe que muchas hormonas sexuales pueden prepararse químicamente por una variedad de reacciones de oxidación y reducción. Por ejemplo, en un artículo titulado "Progesterone from 3-acetoxibisnor-5-cholenaldehyde and 3-ketobisnor-4-cholenaldehyde" de Heyl y otros, Junio 1950, JACS; páginas 2617-2619, los compuestos antes mencionados se describen como útiles en la producción de progesterona.

Básicamente el artículo de Heyl y otros, antes citado, describe que los compuestos anteriores pueden tratarse con anhídrido acético empleando acetato de sodio como catalizador para formar el bisenol-acetato correspondiente y el 21-enol-acetato. El empleo de las expresiones enol-acetato y bisenol-acetato en la presente memoria corresponde a 3-oxo-20-metilpregna-4,20(21)-dieno-21-il-acetato y 20-metilpregna-3,5,20(21)-trieno-3,21-diol-diacetato respectivamente. También se ha observado que el 3-cetobisnor-4-colenaldehído citado por Heyl y otros es también conocido como 3-ceto-4-pregнено-20-carboxaldehído. Los compuestos de enol y bisenol se tratan luego como se discute en la cita bibliografía anterior dando progesterona por conversión química.

En particular, un aspecto de la anterioridad

de Heyl y otros describe que empleando estigmasterol como material de partida en una oxidación de Oppenauer se obtiene estigmastadienona. Por ozonolisis de la estigmastadienona puede obtenerse un rendimiento relativamente elevado de 3-cetobisnor-4-colenaldehído. El 3-cetobisnor-4-colenaldehído se convierte luego en el enol-acetato y el bisenol-acetato antes mencionados, calentando a reflujo bajo nitrógeno durante 6 horas en una mezcla de anhídrido acético y acetato de sodio. El producto del tratamiento con anhídrido acético que se describe como un residuo ligeramente amarillo, se disuelve luego en cloroformo. El acetato de sodio insoluble que permanece en la mezcla de reacción puede separarse por filtración y lavarse con cloroformo adicional para aumentar la recuperación de los productos enol-acetato y bisenol-acetato.

Se describe luego que los enol y bisenol-acetatos se someten a ozonolisis, seguido por eliminación a vacío del disolvente. Este residuo que comprende el producto ozonizado se absorbe luego en ácido acético y éter seguido por mezcla con zinc en polvo. Esta mezcla se diluye luego con éter, se filtra y la solución en éter se lava con una solución de hidróxido de sodio, agua y se seca. El éter se evapora luego y se lleva a reflujo el residuo con una mezcla de metanol y ácido sulfúrico para hidrolizar cualquier enol-éster de C-3 que pueda estar presente en la mezcla ozonizada. La anterioridad de Heyl y otros va luego más allá estableciendo que esta última solución puede concentrarse a vacío hasta la mitad de su volumen y extraerse con éter. Se establece luego que la solución en éter se lava con hidróxido de sodio, agua

y se seca sobre sulfato de sodio. Se establece que la progesterona ha de obtenerse recogiendo el residuo seco en éter anhidro con calentamiento y dejando a continuación los prismas de progesterona que se separen al reposar. Se establece que el total de la progesterona es 60%.

Se ha encontrado ahora que siguiendo el procedimiento descrito en la anterioridad de Heyl y otros, se obtienen subproductos que disminuyen el rendimiento potencial de progesterona. Además, estos sub-productos son extremadamente difíciles de separar de la progesterona debido a la estructura similar. Los subproductos comprenden una mezcla de 6- α y 6- β -hidroxi-progesteronas. La producción de estos compuestos de 6-hidroxi-progesterona se ha encontrado que es proporcional a la cantidad de bisenol-acetato presente en la mezcla de enol-acetato y bisenol-acetato.

Por consiguiente es deseable minimizar la cantidad del bisenol-acetato que está presente con el enol-acetato con el fin de aumentar mucho la cantidad de progesterona formada en el tratamiento subsiguiente.

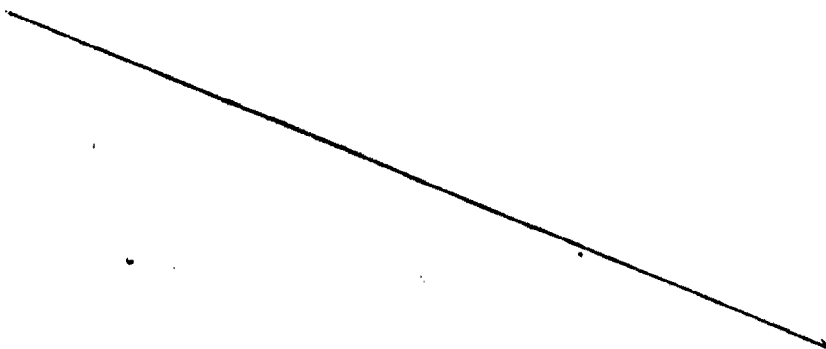
De acuerdo con el presente invento se proporciona un procedimiento para la conversión selectiva de 20-metilpregna-3,5,20(21)-trieno-3,21-diol-diacetato en 3-oxo-20-metilpregna-4,20(21)-dieno-21-il-acetato, que comprende tratar 20-metilpregna-3,5,20(21)-trieno-3,21-diol-diacetato con al menos un ácido halogenado en presencia de al menos un disolvente halogenado.

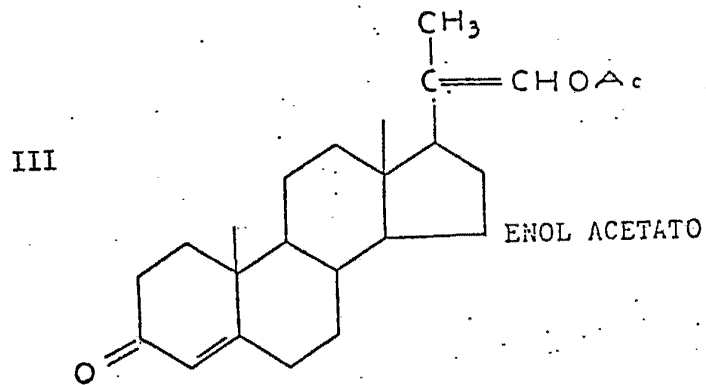
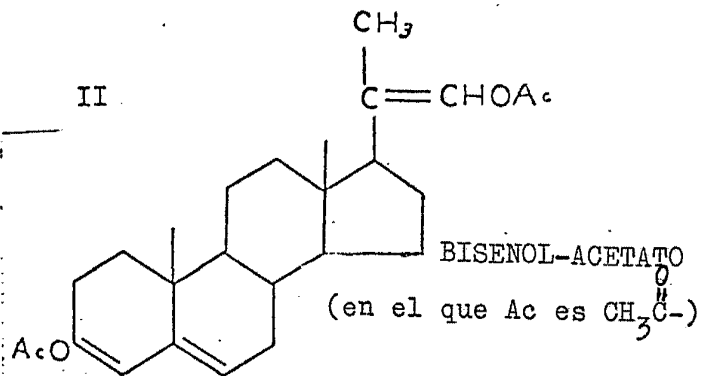
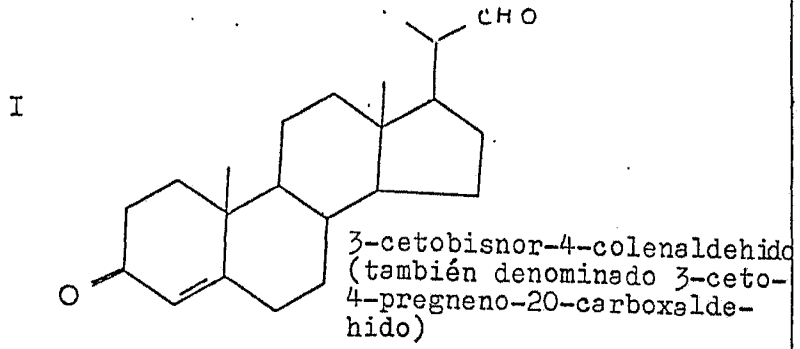
El bisenol-acetato se trata generalmente con

suficiente cantidad del ácido halogenado hasta que se complete sustancialmente la conversión en enol-acetato.

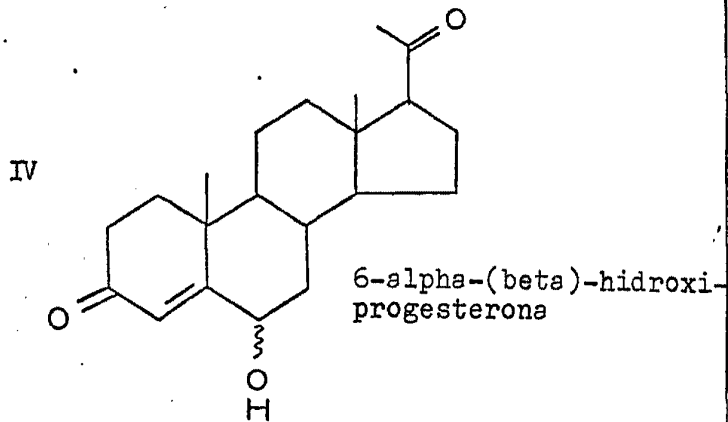
En toda la memoria y reivindicaciones, los porcentajes y relaciones se dan en peso y las temperaturas en grados centígrados a menos que se especifique otra cosa.

El presente invento se refiere por consiguiente a un método que puede emplearse para mejorar el rendimiento de progesterona por la vía descrita en el artículo de Heyl y otros. Empleando el método de acuerdo con el presente invento, es posible aumentar sustancialmente el rendimiento de progesterona respecto al procedimiento descrito en la anterioridad. Para llevar a cabo la reacción de acetilación descrita en el artículo para formar enol-acetato y bisenol-acetato, se ha encontrado que el rendimiento inicial del enol-acetato es a menudo aproximadamente el 70 al 80% basado en el aldehído inicial. El rendimiento de bisenol-acetato en la mezcla con el enol-acetato es aproximadamente 20 a 30% basado en el aldehído de partida. Las fórmulas mostradas a continuación indican la estructura de (I) el aldehído de partida; (II) el bisenol-acetato; y (III) el enol-acetato; (IV) 6- α /6- β -hidroxi-progesterona; y (V) progesterona.

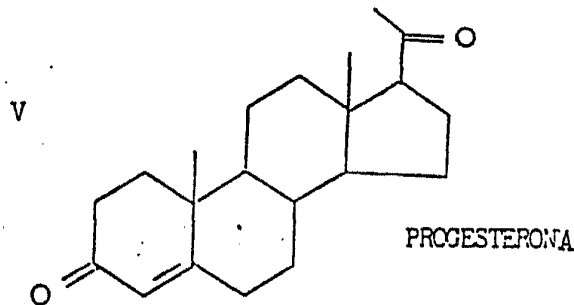




5



10



15

Para llevar a cabo la conversi3n selectiva del bisenol-acetato en el enol-acetato se ha encontrado que se tropieza con serios problemas. Por ejemplo, es necesario primeramente asegurar que s3lo el grupo 3-acetoxi es desacetilado dejando intacto el grupo 21-acetoxi.

20

25

El punto anterior sobre no alterar la estructura 21-acetoxi es importante puesto que un aspecto preferido del presente invento implica tratar una mezcla del enol-acetato y el bisenol-acetato sin separar primero los compuestos. Por otro lado, el m3todo de acuerdo con el invento puede utilizarse, si se desea, para convertir una mezcla sustancialmente pura del bisenol-acetato en el enol-acetato. Cuando se emplee una mezcla de bisenol-acetato y el enol-acetato la relaci3n en peso respectiva es convenientemente alrededor de 15:1 a alrededor de 1:40, preferiblemente de alrededor de 5:1 hasta alrededor de

30

1:30.

Se ha encontrado primero que pueden emplearse ácidos halogenados de fuerza ácida considerable para realizar la desacetilación. Cuando se emplearon otros ácidos fuertes tales como ácido oxálico y ácido paratoluensulfónico en lugar de los ácidos halogenados no dió como resultado una conversión sustancial en el enol-acetato deseado.

En segundo lugar, en vista de que se necesita un ácido que done protones fuertes para convertir el bisenol-acetato en el enol-acetato, es necesario seleccionar un sistema disolvente adecuado para realizar esta reacción orgánica. Como se ha mencionado antes, los ácidos oxálico y para-toluensulfónico que son donadores de protones extremadamente fuertes se ha encontrado que son inadecuados en la reacción de desacetilación de 3-acetoxi cuando se compara con los ácidos halogenados. Se ha encontrado que mezclas del enol-acetato y bisenol-acetato son sustancialmente insolubles en agua. Aunque dichas mezclas podrían diluirse hasta el infinito en una solución acuosa seguido por desacetilación de 3-acetoxi, esto podría no ser económico considerando la cantidad de agua que debe separarse eventualmente de la mezcla de reacción con el fin de concentrar el producto final deseado.

Por consiguiente, en el presente invento, se ha encontrado primero que la desacetilación del grupo 3-acetoxi del bisenol-acetato puede efectuarse por un ácido halogenado; y en segundo lugar, que empleando un disolvente halogenado la reacción transcurre bastante rá-

pidamente con una conversión casi total en el enol-acetato deseado.

Los disolventes adecuados para empleo en el presente invento incluyen prácticamente cualquier disolvente halogenado disponible. Sin embargo, preferiblemente el disolvente halogenado será un líquido a las temperaturas de trabajo de la reacción para evitar un empleo indebido de equipo de presurización. El grado de halogenación del disolvente no es particularmente crítico. Sin embargo, se ha encontrado que los disolventes preferidos para empleo en convertir el bisenol-acetato en el enol-acetato son disolventes clorados, tal como cloruro de metileno, cloroformo, dicloruro de etileno, bromuro de metileno, 2-cloro-etanol y tetracloruro de carbono. El disolvente preferido para llevar a cabo la reacción del presente invento es el cloruro de metileno.

Si se desea, el disolvente puede comprender una mezcla de disolventes halogenados. Un sistema disolvente particularmente preferido es 2-cloroetanol mezclado con cloruro de metileno. Se emplean convenientemente mezclas de los disolventes halogenados (por ejemplo cloruro de metileno y 2-cloroetanol) desde alrededor de 20:1 hasta alrededor de 1:2, más preferiblemente alrededor de 15:1 hasta alrededor de 2:1 en volumen.

Respecto a la selección del ácido para la desacetilación del 3-acetoxi, se observa de nuevo que se encontraron que eran inadecuados los ácidos oxálico y para-toluensulfónico. Esta inadecuación de las soluciones acuosas de los ácidos anteriores, se cree que es debido a la falta de solubilidad en el sistema orgánico. También

se ha observado que algunos ácidos halogenados, que pueden emplearse en el presente invento, no se prefieren debido a su capacidad de oxidar fuertemente así como de desacetilar. Los ácidos halogenados particularmente preferidos para empleo en el procedimiento de acuerdo con el invento, incluyen ácidos clorhídrico, acético halogenado, tal como ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico y ácido yodhídrico.

También se ha observado que por alguna razón inexplicable, la situación de la parte halógeno del ácido halogenado no es aparentemente importante en el éxito del ácido en la reacción de desacetilación. Por ejemplo, el ácido tricloroacético en el que las moléculas de cloro están unidas con enlace covalente a un átomo de carbono es utilizable en el procedimiento como lo es el ácido clorhídrico que presenta el halógeno en forma de un ion.

De los ácidos antes mencionados, el ácido yodhídrico es quizás el menos adecuado de los ácidos halogenados que pueden emplearse debido a sus propiedades oxidantes. Se prefiere el ácido clorhídrico acuoso concentrado debido a su alta fuerza ácida y solubilidad adecuada en los disolventes halogenados. Una combinación preferida de disolventes halogenados y ácido halogenado es cloruro de metileno y ácido clorhídrico. El sistema puede mejorarse además, si se desea, por la adición de co-disolventes de ácidos alifáticos de cadena corta, tal como ácido acético, preferiblemente ácido acético glacial. Pueden obtenerse mejoras adicionales utilizando

dioxano como codisolvente con el disolvente halogenado. El co-disolvente se emplea convenientemente en una relación en volumen con el ácido halogenado de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:2, preferiblemente de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 2:1.

En la mayor parte de los aspectos prácticos del presente invento es deseable emplear el ácido halogenado en una forma tan concentrada como sea posible para hacer máxima la desacetilación de 3-acetoxi del bisenol-acetato.

Se apreciará que el ácido halogenado está solvado en una cantidad suficiente de agua o un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol para efectuar la liberación del protón en el disolvente halogenado.

Los métodos típicos para medir la fuerza del ácido utilizado en el procedimiento de acuerdo con el presente invento, son naturalmente inadecuados debido al hecho de que la mezcla de reacción es sustancialmente no acuosa, teniendo únicamente el valor de pH significado en soluciones acuosas. En un intento para cuantificar la cantidad de iones hidrógeno necesarios para realizar la desacetilación se sugiere que la relación en peso de la concentración de hidrógeno ácido del disolvente halogenado debe ser de aproximadamente 10^{-1} :1 a aproximadamente 10^{-6} :1. Es decir, la relación en peso representa los protones disponibles en el ácido, que deben estar disponibles si el ácido se disolviera en agua. Esta relación en peso de la concentración del hidrógeno ácido del ácido halogenado al disolvente halogenado es preferiblemente de alrededor de 10^{-3} :1 a alrededor de 10^{-5} :1.

El disolvente halogenado utilizado en la desacetilación puede emplearse en cualquier cantidad conveniente preferiblemente en una relación en peso del bisenol-acetato de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:1, más preferiblemente desde alrededor de 100:1 hasta alrededor de 2:1.

También se ha encontrado que siguiendo la conversión del bisenol-acetato en enol-acetato de acuerdo con el presente invento, un lavado acuoso de la mezcla de reacción puede proporcionar rendimientos todavía mayores de progesterona después de la ozonólisis que si el ácido halogenado no se separa por lavado. Además se ha encontrado que un lavado alcalino con un material tal como hidróxido de sodio después del lavado acuoso inicial puede dar una conversión de progesterona todavía mayor. Por consiguiente, aunque puede emplearse primeramente un lavado alcalino se obtienen incluso mejores resultados cuando el lavado acuoso primero es neutro. Estos resultados son inexplicables pero no menos beneficiosos para aumentar el rendimiento de progesterona.

El tratamiento de acuerdo con el presente invento puede efectuarse en un amplio intervalo de temperatura, convenientemente desde alrededor de -20° hasta alrededor de 50° , preferiblemente desde menos -5° hasta $+10^{\circ}$.

El ejemplo siguiente ilustra el presente invento:

EJEMPLO

Se obtiene una mezcla del bisenol-acetato y el enol-acetato que tiene un análisis que muestra menos.

de 0,1% del aldehído de partida (3-cetobisnor-4-colenal-
dehído), 38% del enol-acetato y aproximadamente 60% del
bisenol-acetato.

5 La mezcla del bisenol-acetato y el enol-ace-
tato que pesa 480 gramos se disuelve en 1,5 litros de
cloruro de metileno y se separa por filtración de las
sales inorgánicas. Se observa que el acetato de potasio
se emplea como catalizador en el procedimiento de refe-
rencia para fabricar la mezcla de enol-acetato explican-
do así la existencia de la sal en la mezcla. El resi-
10 duo inorgánico se lava luego con una cantidad adicional
de aproximadamente 0,5 litros de cloruro de metileno,
de tal modo que los filtrados de cloruro de metileno to-
tales sean iguales a aproximadamente 2 litros.

15 El cloruro de metileno y la mezcla del bise-
nol-acetato y el enol-acetato se mantiene con agitación
constante a 3º durante 10 horas en presencia de 20 ml de
ácido clorhídrico concentrado (13,1 molar en agua).

20 Al final del período de 10 horas la mezcla
se lavó sucesivamente con 1 litro de agua, 1 litro de
una solución de hidróxido de sodio al 2%, y 1 litro más
de agua antes de secarse sobre sulfato de calcio. El sul-
fato de calcio se separa luego por filtración y se lava
con más cloruro de metileno después de reunir los fil-
25 trados. El cloruro de metileno se separa luego a presión
reducida dejando 372 gramos de residuo sólido. Un análi-
sis de cromatografía gaseosa de una muestra del residuo
muestra 1,4% del aldehído de partida y 85,1% de enol-ace-
tato. No se describió bisenol-acetato.

30 Pueden obtenerse resultados sustancialmente

similares sustituyendo el disolvente cloruro de metileno por cloroformo, dicloruro de etileno, 2-cloroetanol, bromuro de metileno o tetracloruro de carbono. Además, se observan rendimientos de conversión similares al sustituir el ácido clorhídrico por soluciones acuosas de ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico o ácido yodhídrico.

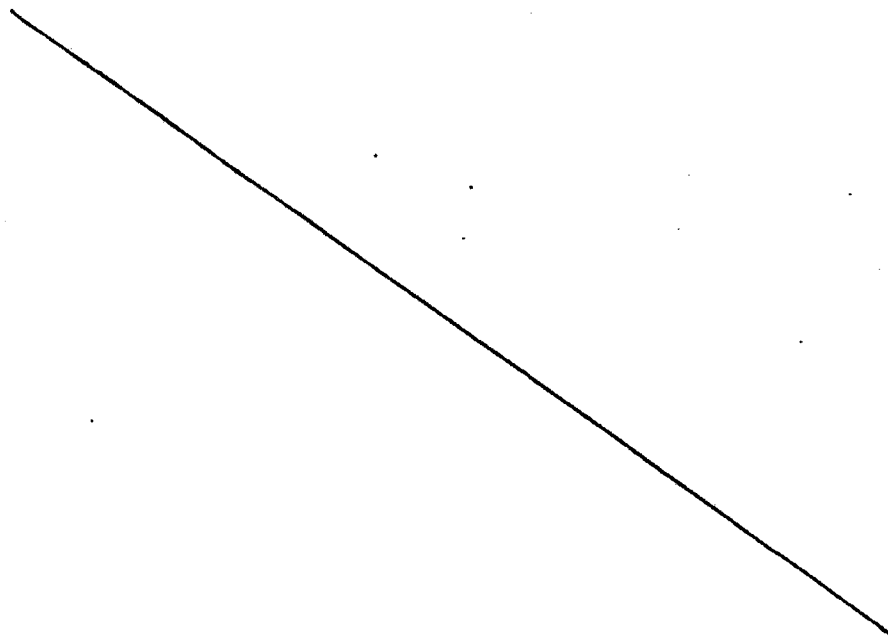
Un aumento global en la velocidad de formación del enol-acetato se encuentra utilizando 2-cloroetanol o ácido acético glacial en un exceso diez veces (V/V) por encima del ácido clorhídrico en el Ejemplo anterior.

Por consiguiente, el presente invento consigue el objetivo de convertir el bisenol-acetato en el enol-acetato minimizando con ello la presencia de subproductos que disminuyen el rendimiento global de progestrones.

20

25

30



REIVINDICACIONES

5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la conversión selectiva de 20-metil-pregna-3,5,20(21)-trieno-3,21-diol-diacetato en 3-oxo-20-metilpregna-4,20(21)-dieno-21-il-acetato, que comprende tratar 20-metilpregna-3,5,20(21)-trieno-3,21-diol-diacetato con al menos un ácido halogenado en presencia de al menos un disolvente halogenado.

15

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que 20-metil-pregna-3,5,20(21)-trieno-3,21-diol-diacetato está mezclado inicialmente con 3-oxo-20-metilpregna-4,20(21)-dieno-21-il-acetato en una relación en peso de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:40.

20

25

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho ácido halogenado se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico y sus mezclas.

30

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación en peso de la concentración de hidrógeno ácido

del ácido halogenado al disolvente halogenado es desde aproximadamente 10^{-1} :1 a aproximadamente 10^{-6} :1.

5 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquier
ra de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho
disolvente halogenado comprende un disolvente clorado.

10 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 5ª, en el que dicho disolvente halogenado se
selecciona del grupo que consiste en cloruro de metile-
no, cloroformo, dicloruro de etileno, bromuro de metile-
no, 2-cloroetanol y tetracloruro de carbono y sus mez-
clas.

15 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-
vindicación 6ª, en el que dicho disolvente halogenado
comprende una mezcla de cloruro de metileno y 2-cloroeta-
nol.

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquier
ra de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho
ácido halogenado comprende ácido clorhídrico y dicho di-
solvente halogenado comprende cloruro de metileno.

20 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con cual-
quiera de las reivindicaciones anteriores, en el que di-
cho disolvente halogenado se emplea junto con un co-di-
solvente que comprende un ácido alifático de cadena cor-
ta.

25 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con cual-
quiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la
mezcla de reacción resultante se somete a una etapa de
lavado acuoso neutro y a continuación a una etapa de la-
vado alcalino.

30 11ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA CONVERSION

SELECTIVA DE 20-METILPREGNA-3,5,20(21)-TRIENO-3,2-DIOL-
-DIACETATO EN 3-OXO-20-METILPREGNA-4,20(21)-DIENO-21-
-IL-ACETATO".

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

Este Memoria consta de dieciseis hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29.MAR.1979

P.A.

Fernando de Elizaburu
Per Poder