



F002793

PATENTE No *CI 2198*

DIA DE EXPEDICION *30-XI-78*

SOLICITUD No 7225-C de registro de certificado de invención.
(Antes exp. 145418 de patente).

FECHA LEGAL 8 de agosto de 1973.

INVENTO "Procedimiento mejorado para la preparación de-
5beta-pregn-16-en-3 beta-ol-20-ona acetato a par
tir de sarsasapogenina".

INVENTOR Luis Ernesto Miramontes Cardenas y Alfonso -
Romo de Vivar.

NACIONALIDAD Mexicana.

TITULAR Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, y
Comisión Nacional de las Zonas Aridas.

NACIONALIDAD Mexicana.

PRIORIDAD - - - - -

CLASE 09.1

[Handwritten signature]
FBR' mcr.

C c p la Gaceta

0-8A-C F I N P 00-14

Cl. 2198

"PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA LA PREPARACION DE
5 BETA-PREGN-16-EN-3 BETA-OL-20-ONA ACETATO A -
PARTIR DE SARSASAPOGENINA"

Causahabientes: CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA
un organismo público descentralizado con domicilio en Av Insur-
gentes Sur No. 1677, México 20, D. F. exento en el pago de todo
tipo de impuestos y derechos fiscales de conformidad con el Ar-
tículo 21 de la Ley que lo creó COMISION NACIONAL DE LAS
ZONAS ARIDAS, con domicilio en Tonalá No 30, México 7, D F
exento en el pago de todo tipo de contribuciones, impuestos y de-
rechos, de conformidad con el Artículo 10 del Decreto, que adicio-
na y modifica al que la creó.

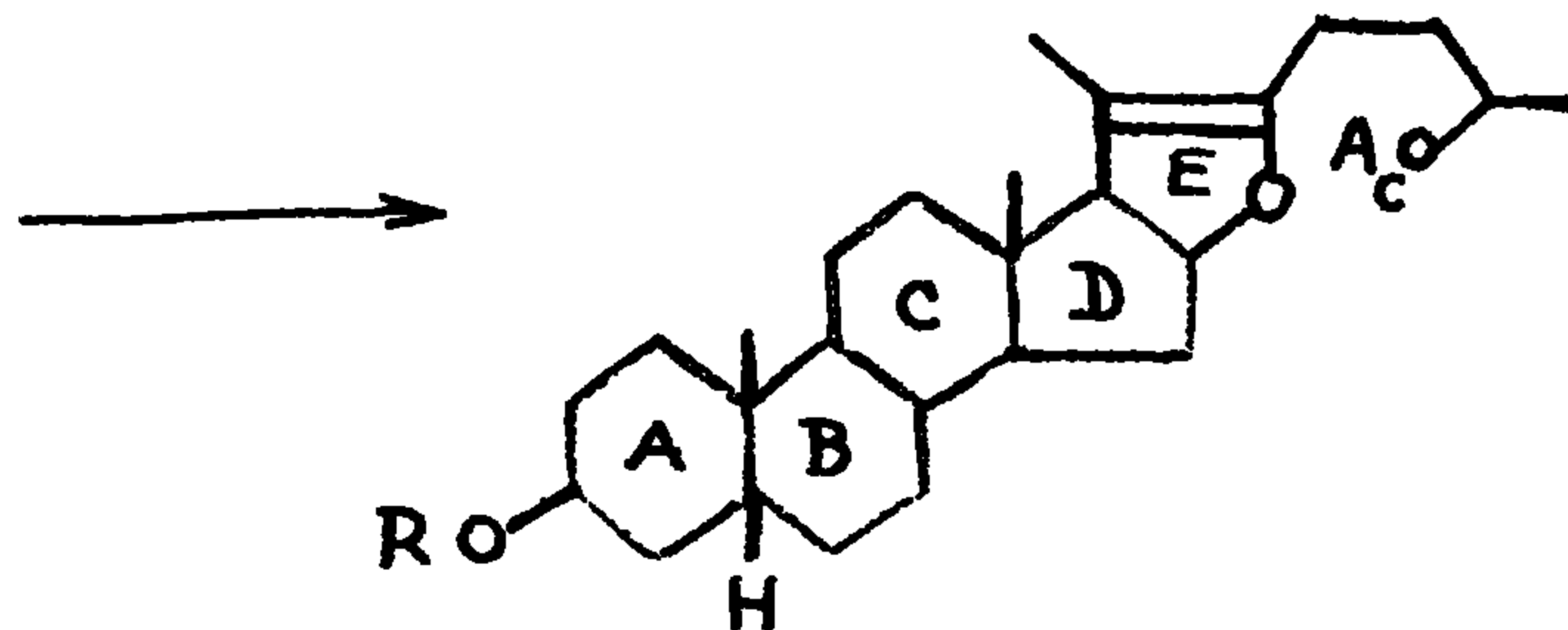
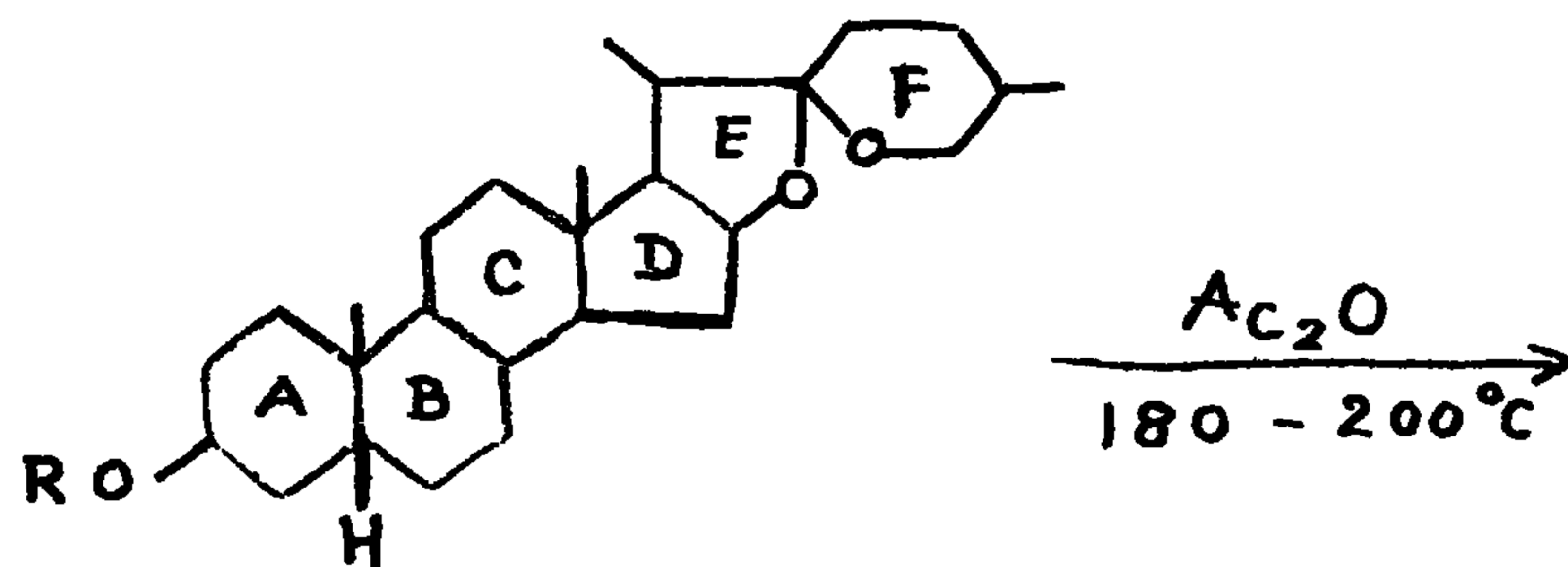
EXTRACTO DE LA SOLICITUD

Un procedimiento para la preparación de 5 beta-pregn-16-en-3
beta-ol-20-ona a partir de la sarsasapogenina, comprende los
pasos de transformar sarsasapogenina en diacetato de pseudo-
sarsasapogenina que es un derivado del furostano, oxidar éste
último compuesto con ozono, reducir el ozónido formado mediante
hidrogenación catalítica y tratar la 3beta-acetoxi-16beta-4-metil-5-

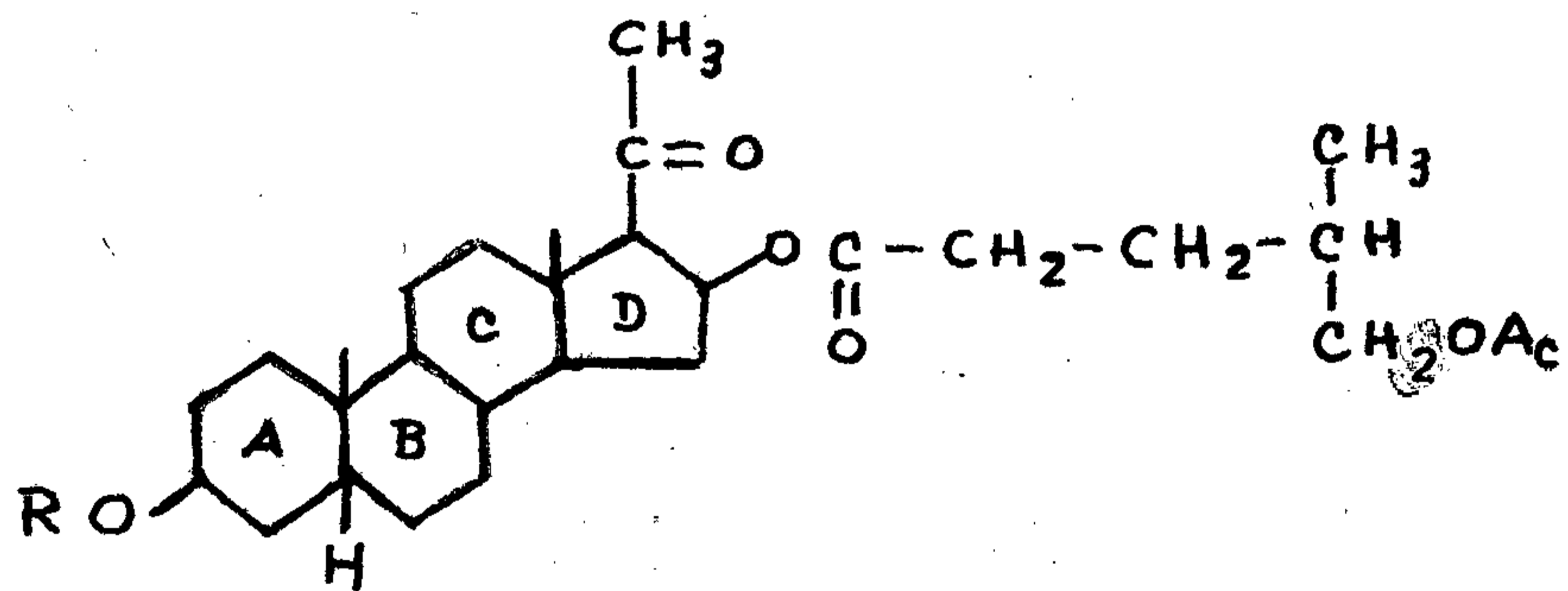
acetoxi) valeroxi] -beta-pregnan 20-ona obtenida con un álcali en presencia de acetona para llegar al compuesto deseado.


ANTECEDENTES DEL INVENTO.

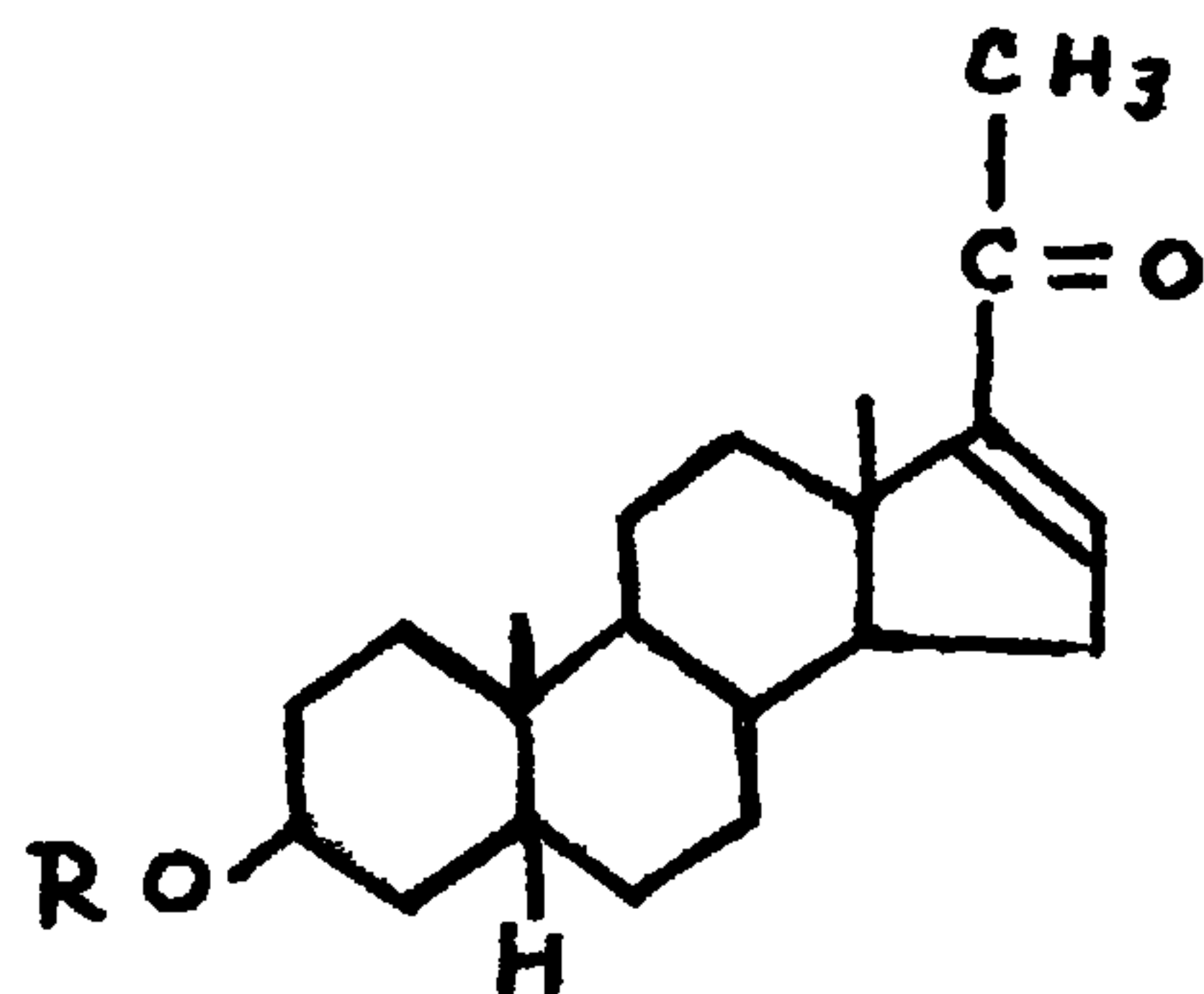
En la tecnología anterior se conoce bien el hecho de que las sapogeninas esteroídicas se degradan a compuestos útiles de la serie del pregnano mediante el llamado método de Marker (R. E. Marker y otros, J. Am. Chem. Soc. 61 3592 (1939); 62, 518, (1940); 69, 2167 (1947), que consiste en tratarlas con anhídrido acético a temperatura entre 180 - 200° C en un autoclave que pueda resistir presiones super-atmosféricas. Esto hace que la estructura molecular del estirostano pase a la del furostano con la introducción de un doble enlace entre los átomos C-20 y C-22 en el anillo E, de acuerdo con la ecuación:



En seguida se oxida con trióxido de cromo en ácido Acético para obtener una 16beta-aciloxi-pregnan-20-ona de la fórmula:



que por un tratamiento con álcali o con ácido se convierte a su vez en la  16-pregnan-20-ona deseada de la fórmula:



Este tipo de compuestos tiene gran importancia comercial porque pueden transformarse mediante procedimientos químicos y bioquímicos en hormonas sexuales, corticales, antiovulatorios y otras sustancias activas usadas en la práctica médica.

Sin embargo, el procedimiento de la tecnología anterior, es decir, el procedimiento de Marker, adolece de ciertos defectos que hacen que los costos de producción y el control de la calidad sean en cierto modo difíciles, toda vez que, en primer lugar, el tratamiento de las sapogeninas esteroideas con anhídrido acético debe realizarse a presiones elevadas mientras que, por la otra, la oxidación del compuesto de la serie del furostano con trióxido de cromo para formar la aciloxipregnanona, es un procedimiento relativamente costoso que no puede realizarse con la eficacia que fuera desearse.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Teniendo en cuenta los defectos de la tecnología anterior en cuanto a los procedimientos para la fabricación de compuestos del tipo de la 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona acetato a partir de sapogeninas esteroideas, es un objeto de la presente invención proveer un procedimiento

mejorado de síntesis química, que sea más económico y sencillo de realizar que los métodos de la tecnología anterior.

Es otro objeto de la presente invención proveer un procedimiento mejorado para la obtención de la pregnenolona arriba señalada, a partir de la sarsasapogenina, el cual evite la realización de la reacción de pseudomerización a presión elevada, reduciendo consecuentemente los costos de producción.

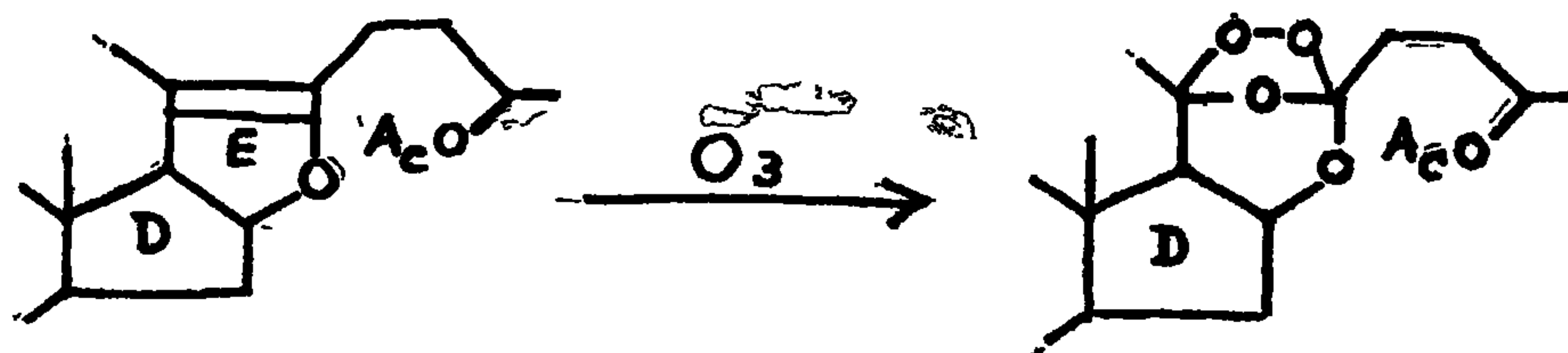
Es un objeto más de la presente invención proveer un procedimiento mejorado del carácter anteriormente enunciado, que sea de sencilla y económica ejecución y que opere con una eficiencia elevada.

Los aspectos novedosos que se consideran característicos de la presente invención se establecen con particularidad en las cláusulas anexas. Sin embargo, la invención misma, tanto por su organización como por su método de operación, conjuntamente con otros objetos y ventajas de la misma,

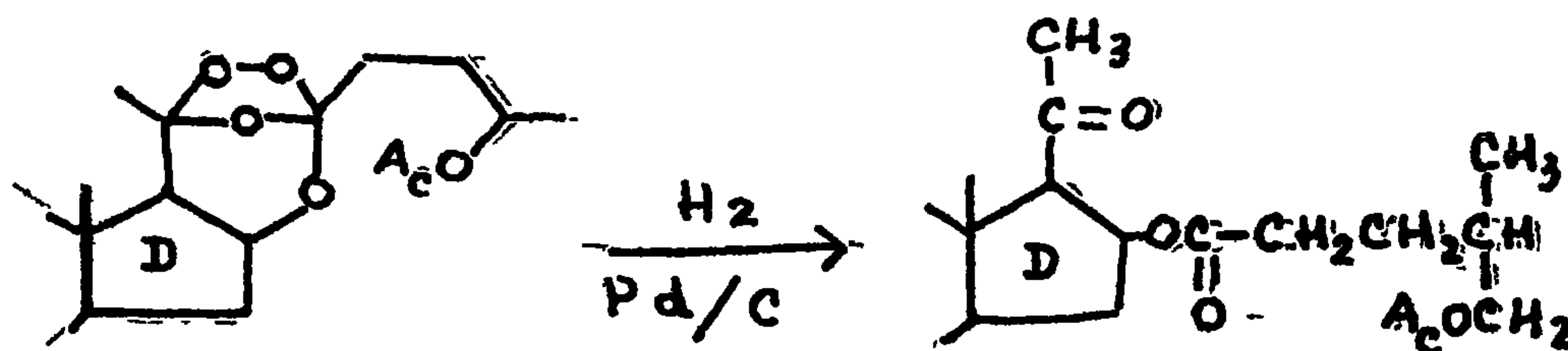
podrá comprenderse mejor en la siguiente descripción de una modalidad particularmente preferida, debiendo entenderse que tal modalidad es susceptible de ciertos cambios o modificaciones, sin por ello salirse del verdadero alcance del invento.

DESCRIPCION DETALLADA

El procedimiento que constituye la presente invención consiste en hacer reaccionar la sarsasapogenina con anhídrido acético a la temperatura de reflujo en presencia de un catalizador del tipo ácido de Lewis, tal como triacetoxiboro. Esto permite utilizar equipo que no trabaje a presión, además de que proporciona un rendimiento prácticamente cuantitativo en la reacción de pseudomerización. El siguiente paso consiste en hacer reaccionar el compuesto anterior con ozono para formar el ozónido en el doble enlace, de conformidad con la ecuación.



que es un tratamiento más barato en comparación con la oxidación con trióxido de cromo según el procedimiento descrito por Marker. En seguida se hidrogena el ozónido con un catalizador de paladio montado sobre carbón activado, con lo cual se obtiene la 16beta-aciloxi-pregnan-20-ona correspondiente, según la siguiente ecuación:



Se ha encontrado además, que al tratar el compuesto anterior en acetona como solvente, con una solución acuosa de hidróxido de sodio, se obtiene el compuesto 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona, que puede convertirse mediante síntesis química en el llamado compuesto S de Reichstein que constituye un valioso intermediario en la fabricación de los corticoesteroides usados en medicina. Además, la 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona acetato se puede transformar en compuestos de la serie del 5beta-androstano y con éstos se fabrican las hormonas sexuales y los antiovulatorios.

La presente invención podrá comprenderse mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se dan meramente a título ^{ilustrativo} y no limitativo del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

A un reactor se cargan una parte en peso de sarsapogenina, cinco partes en volumen de anhídrido acético y

0.1 partes en peso de triacetoxiboro, la mezcla se hierve a reflujo con agitación durante 4 horas, tiempo que corresponde a la desaparición del acetato de sarsasapogenina en la mezcla de reacción, como lo indica el análisis por cromatoplaaca de muestras sucesivas tomadas cada 30 minutos.

EJEMPLO 2

El diacetato de pseudosarsasapogenina disuelto en una mezcla de anhídrido acético y ácido acético, que se obtuvo en el experimento preparativo del ejemplo anterior, se diluye con 5 partes en volumen de ácido acético, la solución se enfría a una temperatura de 5 - 10 ° C (evitando la congelación del ácido acético) y se burbujean 1.5 equivalentes de ozono generados en un equipo adjunto durante un período de 1 hora. A continuación se eliminan el ozono y el oxígeno que están disueltos, mediante aplicación repetida de vacío e inyección de nitrógeno. En seguida se agregan 0.05 partes en peso de catalizador de paladio sobre carbón al 5%, para en seguida reemplazar la atmósfera inerte por hidrógeno y

agitar la mezcla en reacción hasta que no se note absorción de este gas. Al finalizar la reacción, se filtra la suspensión para separar el catalizador, pasándola por un filtro de discos. La 3beta-acetoxi-16beta- $\left[(4\text{-metil-5-acetoxi}) \right]$ - valeroxi-5beta-pregnan-20-ona ("sarsona") se aísla en forma de un aceite amarillo pálido por destilación al vacío del solvente.

EJEMPLO 3

La "sarsona" obtenida en el ejemplo anterior se disuelve utilizando 10 partes en volumen de acetona, se neutraliza adicionando solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio para en seguida agregar con agitación intensa durante un período de 2 horas, 2.5 equivalentes de hidróxido de sodio disueltos al 20% en agua y se continúa hirviendo a reflujo con agitación durante 2 horas adicionales.

La mezcla se deja en reposo hasta que se separan

dos capas. La inferior se decanta y se desecha; la superior se cristaliza por adición de 3 a 4 veces su volumen de agua en caliente y se enfría, con lo cual se logra precipitar la 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona acetato en forma cristalina. Los cristales se aíslan por filtración y se secan en una estufa. El compuesto obtenido muestra prácticamente el mismo espectro infrarrojo que una muestra original y absorbe en el ultravioleta a 239 nm. ($E = 9100$)

Podrá verse de lo anterior que el procedimiento de conformidad con la presente invención es altamente ventajoso con respecto a los procedimientos de la tecnología anterior, incluyendo el método de Marker descrito a manera de referencia en esta memoria, toda vez que la reacción de pseudomerización, de conformidad con el procedimiento de la presente invención, puede realizarse a presión atmosférica, mediante la incorporación de un catalizador del tipo de ácido de Lewis, catalizador que no había sido utilizado en los procedimientos existentes en la tecnología anterior y cuya incorporación en el procedimiento de la presente invención,

proporciona un rendimiento prácticamente cuantitativo; en dicha reacción de pseudomerización, lo cual hace altamente eficiente el procedimiento descrito.

Por otra parte, la oxidación del compuesto pseudomerizado, cuando se realiza de conformidad con el procedimiento de la presente invención mediante la utilización de ozono en lugar de la tradicional oxidación con trióxido de cromo, logra abatir los costos del paso descrito del procedimiento, con lo cual la eficiencia del mismo es considerablemente incrementada con respecto a todos los procedimientos existentes anteriormente.

Aun cuando en lo anterior se ha descrito la invención en términos de una modalidad particularmente preferida de la misma, debe entenderse que pueden realizarse ciertas modificaciones y cambios a tal modalidad por lo que la presente invención no debe considerarse como limitada excepto por lo que sea exigido por los conocimientos de la tecnolo-

gía anterior, así como por el contenido de las cláusulas anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas.

1. Un procedimiento mejorado para la elaboración de 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona acetato caracterizado porque comprende hacer reaccionar sarsasapogenina con anhídrido acético en presencia de un catalizador del tipo de ácido de Lewis para formar el correspondiente diacetato de pseudosarsasapogenina, oxidar este último compuesto con ozono para formar el ozónido correspondiente, hidrogenar el ozónido mediante hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón para formar la correspondiente 16beta-aciloxi-pregnan-20 ona y tratar éste último compuesto con hidróxido de sodio en presencia de acetona a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, para formar la 5 beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona acetato deseado.

2. Un procedimiento mejorado de conformidad con la cláusula 1, caracterizado además porque dicho catalizador del tipo de ácido de Lewis es triacetoxiboro.

3. Un procedimiento mejorado de conformidad con la cláusula 2, caracterizado además porque la reacción de pseudomerización se realiza a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

4. Un procedimiento mejorado de conformidad con cualquiera de las cláusulas precedentes, caracterizado además porque la 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona acetato obtenida, se aísla de la mezcla de reacción por cristalización.

5. Un procedimiento mejorado de conformidad con cualquiera de las cláusulas 1 a 3, caracterizado además porque la reacción de pseudomerización con anhídrido acético, se realiza a la presión ambiente.

En testimonio de lo cual firmo lo anterior en esta ciudad de México, Distrito Federal a los tres días del mes de mayo de 1974, siendo la fecha legal de la solicitud el 8 de agosto de 1973.

APODERADO.

Chil de J. Mate