

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

C E R T I F I C A D O D E A D I C I O N

a la Patente de Invención

solicitada el 23 de Marzo 1938

por VEINTE años

a nombre de la Sociedad N.V. ORGANON, entidad de nacionalidad holandesa, establecida en Oss, Holanda, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS SATURADOS Y NO-SATURADOS DEL PREGNAN -3.20-DIONS "

=====

En la Patente principal solicitada el 23 de Marzo de 1938, bajo la referencia SS-212 se ha descrito un procedimiento para la preparación de derivados saturados y no-saturados del Pregnan-3.20-dions, sustituidos en la posición 21 por halógenos ú oxígeno en ligación monovalente y pudien-

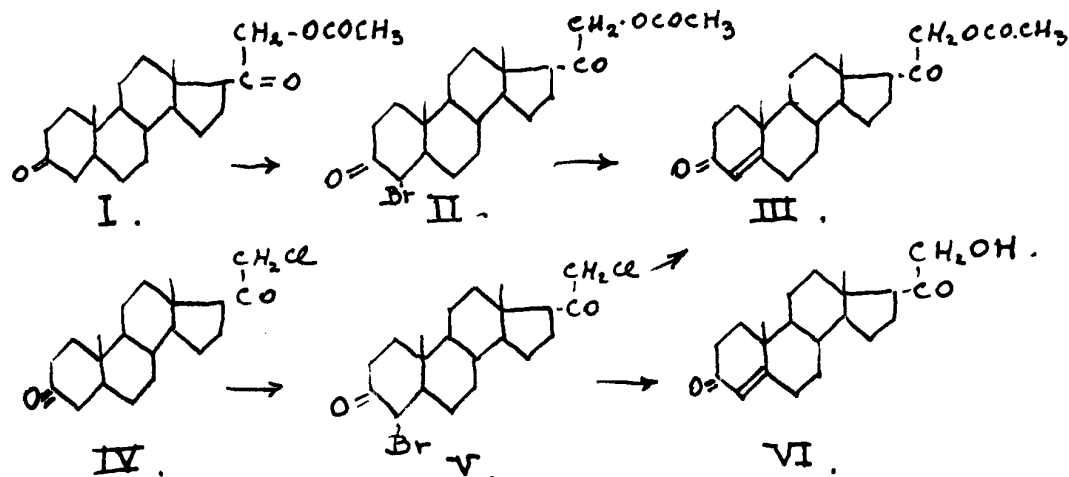


10

15

20

do llevar además en el sistema anular otros sustituyentes, especialmente oxígeno. Se ha comprobado que sustancias no-saturadas de este grupo pueden prepararse con un doble enlace en la posición 4, mediante las saturadas, halogenándolas y tratándolas después con productos separadores de hidrácidos halogenados. En caso de quererse emplear esta reacción sobre los pregnan-dions saturados, halogenados en la posición 21, pueden emplearse, como productos separadores de hidrácidos, con preferencia sales de ácidos orgánicos ó ácidos inorgánicos diluidos, con lo cual, además de producirse la separación del hidrácido en el anillo, se cambia simultáneamente en la cadena lateral el halógeno por hidroxilo ó aciloxilo. El procedimiento puede ilustrarse, para los dos casos, del modo más sencillo, por las formulas siguientes:



25

El : 21 -Acetoxi-pregnan-3.20-dion, (formula 1) que puede obtenerse, por ejemplo, con ácido de etio-litochólico según el procedimiento de la solicitud del 21 de Marzo 1938 (Ref. SS-211 y de la solicitud del 23 de Marzo 1938 (Ref. SS-212) tratándolo con bromo, con lo cual el



bromo entra con preferencia en la posición 4. Resulta la dicetona, bromada (fórmula II), que no necesita ser aislada al estado puro, y mediante calentamiento con piridina ó con acetato de sodio el : 21-acetoxi-pregn-4-en-3.20-dion (fórmula 3) descrito ya en la patente principal, o mediante saponificación simultanea ó ulterior, la oxidocetona libre (VI). La saponificación simultanea puede obtenerse por ejemplo, calentando (II) en una solución alcohólica con formiato sódico ó en una solución dioxanoacuosa con bicarbonato de potasio, etc.. De la 21-clorocetona saturada 21 (fórmula IV), realizable, según la nota de la patente principal, de modo análogo a la dicetona, se obtiene tratando con bromo el cuerpo de fórmula V, el cual, después del calentamiento con acetato de sodio en acético glacial, se transforma en III, con formiato sódico, etc. directamente en (VI) con alcohol, etc..

De modo análogo se puede realizar la reacción con derivados que lleven además en el sistema anular otros sustituyentes, especialmente también oxígeno.

Se ha realizado ya una reacción análoga para la transformación de cetonas saturadas en no-saturadas con el pregnan-3.20-dion sencillo (Butenandt, Schmidt, informe de la Sociedad Química Alemana 67, 1901.1934). Pero no pudo preverse que esta reacción se aplica también sobre derivados sustituidos con halógeno u oxígeno en la posición 21 es decir sobre sustancias con un grupo sensiblemente reductor.

Las sustancias obtenidas se usan como medicamentos y deben emplearse especialmente para la preparación de aquellos en los cuales se ha de conseguir el efecto de la



hormona de la capa suprarrenal.

Ejemplo de realización 1.

60 Se disuelve 0,5 gr. 21-acetoxi-pregnan-3.20-dion
en 5 cm³. de ácido acético glacial y se añaden progresiva-
mente 0,225 gr. de bromo disueltos en un poco de ese áci-
do acético glacial. Las primeras porciones se decoloran
65 lentamente las otras rápidamente. Después de la decolora-
ción, se adicionan dos gr. de acetato potásico seco y se
hierva durante 4 horas al reflujo. Después se concentra un
poco en el vacío, se adiciona agua, se agita con éter, se
lava con carbonato sódico y se purifica, como se ha descri-
to en la nota principal; durante dicho proceso se inter-
cala de modo apropiado - después de una destilación en el
70 alto vacío - una purificación previa mediante absorción,
por ejemplo, con óxido de calumina aluminio, lo cual fa-
cilita esencialmente la purificación de los cristales. Se
obtiene el: 21-acetoxi-pregn-4-en-3.20-dion (P.F. 160°)
descrito en la nota principal. También se puede emplear
piridina para la separación del ácido bromhídrico.

75 Ejemplo 2.

Se disuelve 0,5 gr. de 21-cloro-pregnan-3.20-dion
en ácido acético glacial y se adiciona progresivamente 0,258
gr. de bromo. Después de una decoloración completa que se
produce en pocos minutos, se adicionan dos gr. de acetato
80 potásico y se calienta durante 4 horas al reflujo. La trans-
formación se hace como en el ejemplo 1, en el cual se obtie-
ne igualmente el: 21-acetoxi-pregn-4-en-3.20-dion. Si, después
del tratamiento con bromo, se separa el ácido acético glacial
en el vacío, deben adicionarse 10 cm³. de alcohol de cerca 90%
y asimismo 2 gr. de formiato sódico; se hierve durante 12



horas a reflujo, resulta de la transformación análoga al 21-oxi-pregn-4-en-3.20-dion, descrito igualmente en la nota principal y que se funde a cerca de 138°.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suiza el 29 de Marzo de 1937, bajo el número 31.571, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial.

=====

===== N O T A =====

=====

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de este CERTIFICADO DE ADICIÓN son los siguientes:

1º) - Un procedimiento para la preparación de derivados del pregn-4-en-3.20-dion, sustituidos por oxígeno en ligación monovalente, en la posición 21, y pudiendo llevar en el sistema anular además otros sustituyentes caracterizado por el hecho de que se halogenan derivados saturados del pregnan-3.20-dions, sustituidos en la posición 21 por halógeno u oxígeno en ligación monovalente y llevando además en el sistema anular eventualmente otros sustituyentes, tratándose después con (productos) separadores de halógenos, preferentemente con sales de ácidos orgánicos carbonados ó de ácidos inorgánicos diluidos, y exclusivamente con estos últimos en caso de derivados de halógeno en posición 21.

2º) - Un procedimiento para la preparación de derivados saturados y no-saturados del pregnan-3.20-dions.

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



-6-

Esta Memoria consta de seis hojas escritas por

115

una sola cara.

San Sebastián a 28 MAR. 1938

II Año Triunfal

P. A.

ALBERTO DE ELZABURU
Agente de la Propiedad Industrial

P.P.

A. de Elzaburu

ML/T.