

MALE INTRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

150333



2 ABR. 1941

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

CERTIFICADO DE ADICION

a la Patente de Invención nº 144.919,

concedida el 6 Diciembre 1939

en

ESPAÑA

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA OBTENER DERIVADOS SATURADOS Y NO SATURADOS DE PREGNAN-DION-3,20 SUSTITUIDOS EN POSICION 21."

-0-

En las solicitudes de patentes nº 86.988 y 86.989 se describieron procedimientos que se referían, entre otras cosas, a la transformación de ácidos



2487

150333

5 3-oxi-etio-colénicos, pasando por los cloruros ácidos,
en las diazoquetonas; éstas, en su caso después de
saponificación, de un grupo protegido en el grupo
3-hidroxfílico, se transformaban con ácidos, y luego
el grupo 3-hidroxfílico se podía oxidar en un grupo
quetónico. Esta serie total de transformaciones se
10 fundaba en transformar lo más pronto posible las
combinaciones que en la posición 21 tienen un grupo
de diazo, en combinaciones que no tienen dicho gru-
po, para evitar la descomposición prematura de la
combinación de diazo.

15 sorprendentemente se ha podido comprobar
ahora que es posible en los diazo-21-pregnen-ol-3-ones-20
saturados y no saturados, realizar la oxidación del
grupo 3-hidroxfílico en las combinaciones de diazo 21
sin indeseable descomposición del grupo diazo, y esto
20 ventajosamente por el tratamiento, según métodos co-
nocidos en sí mismos, con un exceso de una combina-
ción carbonílica en presencia de alcoholatos metá-
licos.

25 La transformación puede realizarse tanto
a la temperatura de ebullición como a la de la habi-
tación, en este último caso, como es natural, prolon-
gando correspondientemente la duración de la reacción.

30 En los diazo-21-pregnan-ol-3-ones satura-
dos y no saturados así obtenidos, puede además el
grupo diazo, también en la forma ya conocida, por
tratamiento con ácidos, transformarse en distintos



150333

grupos.

36 Así se producen, por tratamiento con
ácidos hidrohálógenos, las combinaciones halógenas
21; por tratamiento con ácidos carbónicos orgáni-
cos, los derivados con un grupo aciloxílico, y por
tratamiento con ácidos inorgánicos acuosos que con-
tengan oxígeno o con ácidos sulfónicos orgánicos,
los derivados con un grupo hidroxílico libre.

40 En su caso puede haber en el núcleo
otros sustituyentes; éstos no trastornan la reacción,
y a lo sumo un segundo grupo hidroxílico secundario
se oxida para formar un grupo quetónico.

45 La ventaja del nuevo procedimiento es,
en primer lugar, que de este modo se puede llegar
a cualquier pregnandion-3,20 saturado o no satura-
do, sustituido a voluntad en C₂₁, o sea sin rodeos,
como hasta ahora era necesario, por ejemplo, para
obtener combinaciones de un grupo hidroxílico libre
50 en C₂₁. Además, se simplifica la obtención, pues
sólo se necesita una norma de oxidación para todas
las combinaciones posibles, finalmente los rendi-
mientos son tales que también a este respecto se
observa una perceptible mejora.

55

Ejemplos:

1) - Oxidación de diazo-21-pregnen-5-
-ol-3-on-20 para formar diazo-21-pregnen-4-ión-
-3,20.

60 g. de diazo-21-pregnen-5-ol-3-on-20



150333

60 se disuelven en 2200 cmc. de benzol seco y libre de
tiofeno, y 1100 cmc. de acetona destilizada sobre
permanganato potásico y carbonato potásico. Luego
se añaden 150 g. de aluminato butílico terciario.
La mezcla se calienta a 68-70° agitando durante 7
65 horas. Luego se enfría y se agita dos veces con
500 cmc. de solución de sal de Seignette al 5%. Lue-
go se lava dos veces con 400 cmc. de solución de
carbonato sódico al 5% y cuatro veces con agua. Los
líquidos de lavado se agitan aún dos veces con ben-
70 zol fresco. Las soluciones benzólicas unidas se se-
can sobre sulfato sódico. Después de filtrar el sul-
fato sódico se destila el benzol en el vacío a 50°.
Cuando ya no pasa ningún líquido, se añaden el resi-
duo 300 cmc. de éter seco. Al cabo de 10 horas de
75 enfriamiento a -5° se absorbe el diazo-21-pregnen-4-
-diól-3.20, amarillo y de grano fino se lava con
éter seco y se seca a 50°. Rendimiento 42 g. Punto
de fusión 175-180°.

2) - 200 mg. de diazo-21-pregnen-5-ol-3-
80 -on-20, 500 mg. de butilato terciario aluminico, 20
cmc. de benceno seco y 6 cmc. de acetona, se fundie-
ron en una ampolla, y la solución se dejó reposar
durante 20 días a la temperatura de la habitación.
La solución tomó una consistencia gelatinosa. Luego
se disolvió en éter, se lavó con solución de sal de
85 Seignette, solución de sosa y agua, se secó sobre
sulfato sódico, se evaporó primero al baño de María
y finalmente en el vacío a sequedad completa. al re-



150333

90 siduo se le añadió algo de éter seco y cristalizó
inmediatamente. Los cristales se lavaron con éter
y se fundieron a 182-184° (corr.) con descomposi-
ción; rendimiento 136 mg. La sustancia es soluble
dificilmente en éter, moderadamente en acetona y
fácilmente en benceno. Los cristales tienen color
96 amarillo claro.

3) - A 20 mg. de diazo-21-progesteron se
añadió una solución de 0,2 g. de gas clorhídrico
seco en 3 cnc. de éter seco, con lo cual los cris-
tales entraron pronto en solución con desarrollo
100 de gas. Al cabo de tres minutos se diluyó con algo
de éter y se lavó con agua, solución de sosa y agua.
La solución etérea se secó con algo de sulfato só-
dico y se evaporó hasta un pequeño volumen, con lo
cual se separaron cristales incoloros que se lave-
ron con algo de éter. Resultaron ser idénticos al
105 clor-21-progesteron por el punto de fusión 201-204°
(corr.) y el punto de fusión de mezcla; rendimien-
to 14 mg.

4) - Acetólisis de diazo-21-pregnen-4-
110 -dion-3,20 para formar acetoxi-21-pregnen-4-dion-
-3,20.

6 g. de diazo-21-pregnen-4-dion-3,20
se suspendieron en 30 cnc. de ácido acético cris-
talizable destilado sobre ácido crómico y se calen-
115 taron cuidadosamente al baño de María. A 70° aproxi-
madamente la sustancia está prácticamente disuelta
y empieza a desprender nitrógeno. La temperatura



2 AB 1941

150333

120 se eleva en 15 minutos hasta 90°. Entonces cesa el
desprendimiento de nitrógeno. La solución, de color
pardo, se vierte en 600 cmo. de agua y se agita dos
veces con 200 cmo. de benzol. Luego la solución ben-
zólica se lava dos veces con 250 cmo. de solución
de sosa al 5% hasta neutralizarla, y luego tres ve-
ces más con agua. La solución del 21-acetoxi-pregnen-
125 -4-dion-3.20 en benzol se seca ahora sobre sulfato
sódico y después de filtrar este sulfato se evapo-
ra el benzol en el vacío. El residuo, que cristali-
za fácilmente, se recristaliza de 50 cmo. de agua
de acetona (4 : 1). Rendimiento: 7,4 g. de acetoxi-
130 -21-pregnen-4-dion-3.20; punto de fusión: 156-158°
(corr.); $(\alpha)_D = 174^\circ$.

5) - Descomposición de diazo-21-pregnen-
-4-dion-3.20 para formar benzoiloxi-21-pregnen-4-
-dion-3.20.

135 9,5 g. de diazo-21-pregnen-4-dion-3.20,
y 25 g. de ácido benzoico se disuelven en 50 cmo.
de toluol. Por calentamiento al baño de María tie-
ne lugar a 80° un vivo desarrollo de nitrógeno,
que cesa a los 90° (aproximadamente 20 minutos).
140 Después de enriar se diluye con 200 cmo. de éter
y se agita con 400 cmo. de agua, luego tres veces
más con 250 cmo. de solución de sosa al 5% y otras
tres veces con 250 cmo. de agua. Después de secar
sobre Na_2SO_4 y de filtrar, se destilan el toluol
145 y el éter. El residuo se recristaliza de 60 cmo.



- 2 AB

150333

de acetona al 80%. Rendimiento: 8 g.; después de re-
cristalizaciones repetidas de acetona diluida, el
punto de fusión es: 206 1/2-208°. (∞)_D = 204°.

150 6) = Desoxicorticosteron de diazo-21-
progesteron.

2 g. de diazo-21-progesteron se disuel-
ven en 28 cmc. de dioxan puro, y a esta mezcla se
le añaden 21 cmc. de 2 N \rightarrow H₂SO₄. Ya a la tempera-
tura de la habitación empieza un débil desarrollo
155 de nitrógeno que cesa a los 15 minutos de calenta-
miento a 40°. La mezcla de reacción se vierte en
40 cmc. de agua y se extrae dos veces con 20 cmc.
de éter. La solución etérea, después de lavada, tres
veces con sosa al 5% y tres veces con agua, se seca
160 sobre Na₂SO₄. Después de filtrar el sulfato sódico
se evapora la solución etérea hasta un pequeño volu-
men; luego cristalizan 1,54 g. de desoxicorticoste-
ron. Punto de fusión: 132-136°. Después de una re-
cristalización de éter se obtienen 1,44 g. con pun-
to de fusión de 137-140 1/2°.

165 Esta solicitud, que corresponde a la
presentada en Holanda el 7 de Septiembre de 1939,
bajo el nº 95.131, se acoge a los beneficios del
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
170 Industrial.

- O - N O T A - O -

Los puntos de invención propia y nueva



150333

que se presentan para que sean objeto de este Certificado de Adición en España, son los siguientes:

176

1ª. - Un procedimiento para obtener derivados saturados y no saturados de pregnandion-3-20, sustituidos en posición 21, por una serie de transformaciones, empezando por ácidos 3-oxi-etio-colénicos saturados y no saturados, en los cuales el grupo

180

hidroxílico está protegido en C₃, y consistente en la transformación del mismo en el cloruro ácido, tratamiento con un exceso de diazometano, saponificación del grupo hidroxílico protegido en C₃, tratamiento con ácidos y oxidación del grupo hidroxílico en C₃, según las patentes principales, caracterizado porque la oxidación del grupo hidroxílico en C₃ se realiza en las combinaciones de 21-diazo, y luego éstas se tratan con ácido.

185

190

2ª. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1ª, caracterizado porque la oxidación se hace con un exceso de una combinación carbonílica en presencia de alcoholatos metálicos.

200

3ª. - Un procedimiento para obtener diazo-21-pregnan-diones-3,20 saturados y no saturados, caracterizado porque en los correspondientes diazo-21-pregnan-ol-3-ones-20 saturados y no saturados, el grupo hidroxílico en C₃ se oxida con un exceso de una combinación carbonílica en presencia de alcoholatos metálicos para formar un grupo



150333

205 quetónico.

42. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal que recae sobre Un procedimiento para obtener derivados saturados y no saturados de pregnandion-3, 20 substituidos en posición 21.

210

tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines especificados.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas por una sola cara.

Madrid, - 2 ABR. 1941

P. A.
Alberto de Elzaburu