

P.- 13.594.-
A. 13095.
Case P.C. 1483 C
Div.

223299

310



223 299

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

ler. CERTIFICADO DE ADICION

e n

E S P A Ñ A

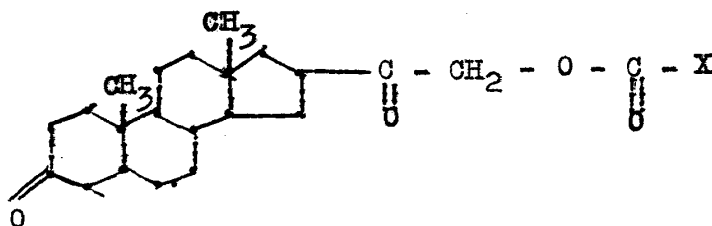
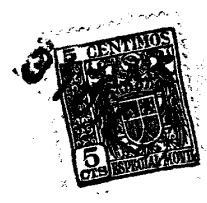
a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 11 Barlett Street, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL" número 221.580, solicitada el 5 de Mayo de 1955, por: "Un procedimiento para preparar un compuesto de esteroide".

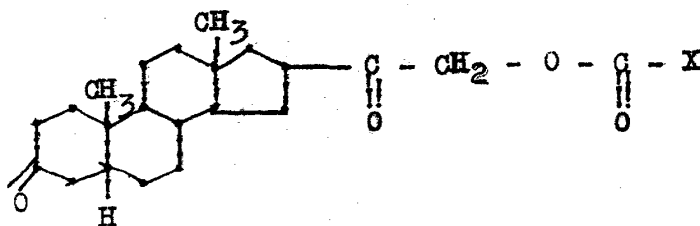
Este invento se refiere a ciertos compuestos nuevos de esteroides que son útiles como productos intermedios. En la solicitud número 221.580 se describe el uso de estos compuestos como productos intermedios para la síntesis de depresores del sistema nervioso central.

Estos compuestos son los que tienen la fórmula

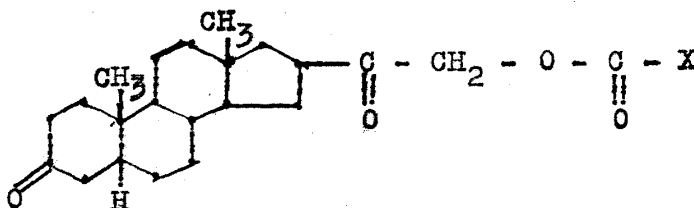
223 299



5 donde X se elige del grupo consistente en Cl, - O - CH₂ - CH₂ - Cl, - NH - CH₂ - CH₂ - Cl, - CH₂ - Cl y - CH₂ - CH₂ - COOH. Esta fórmula genérica incluye tanto compuestos de la serie del pregnano, es decir, compuestos que tienen la fórmula



10 como también compuestos de la serie del alopregnano, es decir, compuestos que tienen la fórmula



15 Los compuestos de este invento se preparan por reacciones en el grupo hidroxilo de la posición 21 de 21-hidroxipregnano-3,20-diona, o 21-hidroxialopregnano-3,20-diona. Los reactivos usados son fosgeno, cloroformiato de beta-cloroetilo, beta-cloretilisocionato, cloruro de cloroacetilo y anhídri-

223 299

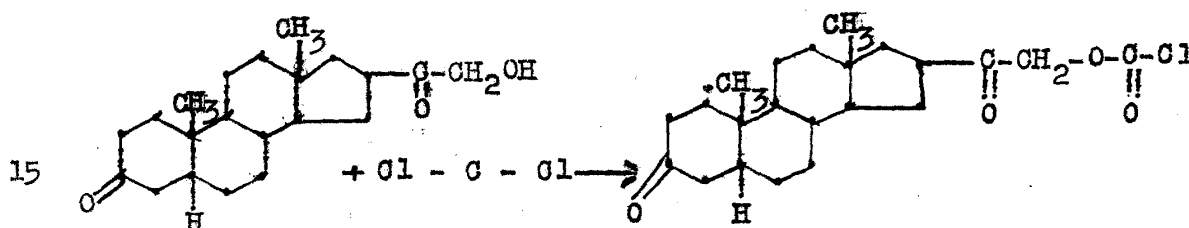


do succínico, Los ejemplos siguientes ilustran el uso de cada uno de estos reactivos.

Ejemplo I

Reacción con fosgeno.

5 Una solución de 1 gr. de 21-hidroxipregnano-3,20-diona en 5 mls. de benceno fué añadida a gotas a una solución agitada y enfriada de 0,5 grs. de fosgeno en 5 mls. de benceno que contenían un ml. de piridina. La solución se agitó durante dos horas a 25°C y se evaporó a sequedad en
 10 el vacío. El residuo era cloroformiato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona. La ecuación para esta reacción es como sigue:



Ejemplo II

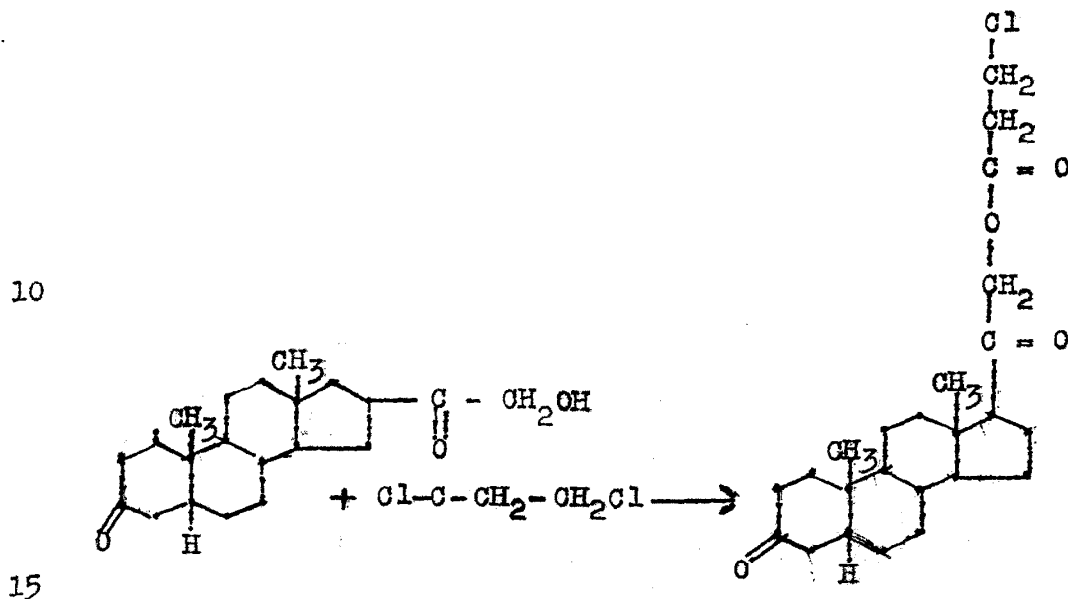
Reacción con cloroformiato de beta-cloroetilo

Medio gramo de cloroformiato de beta-cloroetilo se añadió a una solución agitada y enfriada de 1 gr. de
 20 21-hidroxipregnano-3,20-diona en 5 mls. de piridina y la solución se dejó reposar durante 24 horas. Se agitó luego dentro de 20 mls. de ácido sulfúrico 3N enfriado con hielo y se extrajo tres veces con 15 mls. de cloroformo. Después de lavar con ácido sulfúrico 1N, agua y solución de bicarbo-

223 299



nato sódico, el extracto en cloroformo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad en el vacío. La trituración del residuo con éter dió el betacloroetilcarbamato cristalizado de 21-hidroxipregnano-3,20-diona. La ecuación para esta reacción es como sigue:



Ejemplo III

Reacción con beta cloroetilisocionato

20

1 gr. de 21-hidroxipregnano-3,20-diona se disolvió en 5 mls. de dimetil formamida y se trató con 0,6 grs. de beta-cloroetilisocianato. Después de reposar durante 18 horas, la mezcla se vertió en agua y el producto precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El producto era beta-cloroetilcarbamato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona. La ecuación para esta reacción es como sigue:

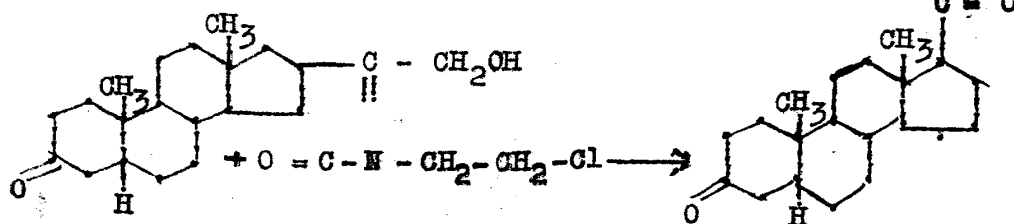


223 209

37 D 17
Cl
|
CH₂
|
CH₂
|
NH
|
C = O
|
O
|
CH₂
|
C = O

5

10

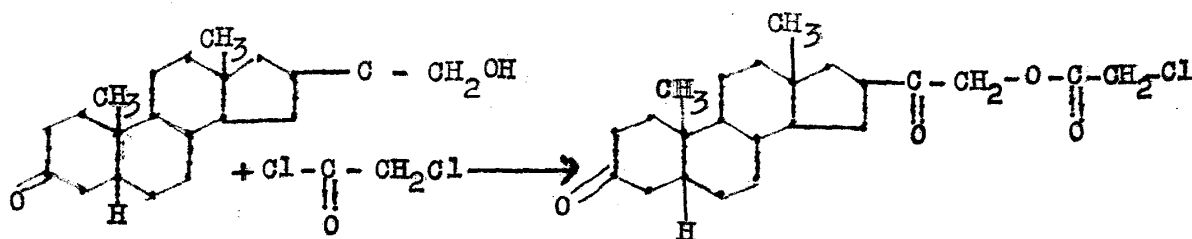


Ejemplo IV

Reacción con cloruro de cloroacetilo

15 A una solución de 21-hidroxipregnano-3,20-diona en piridina se añadieron dos equivalentes molares de cloruro de cloroacetilo. Después de 12 horas, el producto, cloroacetato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona, se aisló por precipitación con un gran volumen de agua de hielo diluida acidificada. La ecuación para esta reacción es como sigue:

20





223 299

Ejemplo V

Reacción con anhídrido succínico.

Una solución de 14 gr. de 21-hidroxipregnano-3,20-diona y de 14 gr. de anhídrido succínico recristaliza-
do en 140 mls. de piridina seca se dejó reposar a tempera-
tura ambiente durante 18 horas, luego se enfrió en un baño
de hielo y se vertió en una fina corriente en 1,5 litros de
agua de hielo. La piridina en exceso se neutralizó con áci-
do clorhídrico $3N$ y la solución se siguió diluyendo con dos
litros de agua de hielo. El producto precipitado se fil-
tró se lavó con agua y se secó en el vacío a 50°C. El pro-
ducto fué identificado como hemisuccinato de 21-hidroxipreg-
nano-3,20-diona.

Los ejemplos I a V inclusive se repitieron
sin más cambio que el uso de 21-hidroxi-alopregnano-3,20-
diona en lugar de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona. En cada
caso, la reacción procedió en forma idéntica y se obtuvo
el correspondiente alocompuesto.

Los ejemplos que anteceden se dan únicamente
con el fin de ilustración y no han de considerarse como li-
mitaciones del invento, muchas variaciones del cual son po-
sibles sin apartarse del espíritu o alcance del mismo.

Esta solicitud, que corresponde a la presen-
tada en los Estados Unidos, el 11 de Enero de 1955, bajo
el Número 481.275, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.



223 299

---- N O T A ----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de este ler. Certificado de Adición en España, son los siguientes:

5 1º. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal, o sea, en un procedimiento para preparar un compuesto de esteroide, que comprenden hacer reaccionar 21-hidroxi-alopregnano-3,20-diona con un agente acidador para asegurar la reacción en la posición 21 y para
10 la producción de un compuesto que tenga la fórmula de la Memoria.

 2º. Mejoras según se reivindican en el punto 1º., según las cuales el compuesto 21-hidroxi es hecho reaccionar con fosgeno para producir el cloroformiato del
15 compuesto 21-hidroxi.

 3º. Mejoras según se reivindican en el punto 1º., según las cuales el compuesto 21-hidroxi es hecho reaccionar con cloroformiato de beta-cloroetilo para produ-



223 299

cir el carbonato de beta-cloroetilo del compuesto 21-hidroxi.

4º. Mejoras según se reivindican en el punto 1º., según las cuales el compuesto 21-hidroxi es hecho reaccionar con beta-cloroetil isocianato para producir el carbamato de beta-cloroetilo del compuesto 21-hidroxi.

5º. Mejoras según se reivindican en el punto 1º., según las cuales el compuesto 21-hidroxi es hecho reaccionar con cloruro de cloroacetilo para producir el cloroacetato del compuesto 21-hidroxi.

6º. Mejoras según se reivindican en el punto 1º., según las cuales el compuesto 21-hidroxi es hecho reaccionar con anhídrido succínico para producir el hemisuccinato del compuesto 21-hidroxi.

7º. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal número 221.580.

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

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

Madrid

31 DIC 1955

P. A.

Alberto de Elizabert

Por Poder.

M/L/L.