

226472



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "METODO PARA LA TRANSFORMACION DE EPOXICETONAS", a favor de FARMACEUTICI ITALIA S.A., de nacionalidad italiana, domiciliada en MILAN, (Italia), via F. Turati, 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un método para la transformación de epoxicetonas.

5. Por la literatura se sabe que la levadura de fermentación puede ejercer una acción reductora sobre ciertos productos que contienen en su molécula una función cetónica, por hidrogenación del grupo cetónico en grupo alcohólico, y que esta acción era asimismo la única conocida hasta el presente, ejercida por la levadura en los esteroides.

10. También es sabido que ningún derivado de la progesterona, o de la pregnenolona que hasta el presente ha sido so-



226412

metido a la acción de la levadura de fermentación, no ha experimentado transformaciones.

5. Solamente en derivados saturados se conocía una reducción del carbonilo en C_3 en alcohol. Sobre todo jamás se ha tenido el caso de una transformación de la cadena lateral $-COCH_3$, o de una función de proximidad, obtenida por el medio antes indicado.

10. Ahora bien se ha encontrado con sorpresa que, sometiendo a la acción de la levadura en fermentación sustancias que contienen en su molécula una función cetónica y una epóxida, el grupo cetónico es reducido en grupo alcohólico y, además, a pesar del medio reductor, tiene lugar la introducción de un grupo alcohólico ulterior. El producto final contiene, por consiguiente, tres grupos alcohólicos, en lugar
15. del carbonilo y del epóxido de la sustancia de partida. Cuando las condiciones estructurales y estéricas son favorables, la transformación se prosigue ulteriormente, y un grupo alcohólico es eliminado bajo la forma de una molécula de agua: entonces el producto final de la fermentación contiene dos grupos
20. alcohólicos y un doble enlace en vez del carbonilo y del epóxido de la sustancia de partida.

25. Hemos aplicado esta sorprendente propiedad de la levadura de fermentación a las alfa-beta-epoxi-cetonas de los esteroides de la serie del pregnano y de los suprarrenales, obteniendo productos que presentan una diferente acción terapéutica.

30. Para confirmar esto, en lo que se refiere a los esteroides, la acción antes mencionada de la levadura de fermentación sobre los ceto-epóxidos ha sido comprobada, por ejemplo, por el hecho de que al tratar la 4,5-epoxi-pregnan-3,20-



5. -diona con la levadura, se ha obtenido el nuevo compuesto pregnan-3,4,5-triol-20-ona. Otro ejemplo se da por el producto más complejo que resulta de la reacción de la 16,17-epoxidoprogesterona con la levadura, puesto que éste es el primer caso de reducción de la cetona C-20 en alcohol, mediante la levadura de fermentación.

10. La comparación del compuesto obtenido por fermentación con la levadura de la 16,17-epoxi- Δ^4 -pregnon-3-beta-ol-20-ona con una substancia obtenida por tratamiento del compuesto de partida por la vía química, nos ha dado la confirmación que se llegaba al mismo compuesto final, demostrando de este modo completamente la estructura atribuida a los nuevos compuestos. Análogas transposiciones han sido descritas por otros, con derivados del androstano y en la serie de la estrona.

15. Estas transposiciones se han efectuado químicamente con medios muy enérgicos en un medio fuertemente deshidratante. Por consiguiente, es muy sorprendente que en el método aquí reivindicado ellas tengan lugar en la solución acuosa de la levadura.

20. El interés de la nueva reacción consiste sobre todo en su selectividad; es decir en la posibilidad de obtener en una sola fase un compuesto que presenta hidroxilos en posiciones determinadas sin que otras funciones, eventualmente presentes en la molécula, sean atacadas, lo cual generalmente no es posible por medios químicos.

25. Los nuevos derivados podrían servir como intermediarios para la preparación de compuestos del tipo de la aldosterona (electrocortina), la nueva hormona recientemente aislada de las glándulas suprarrenales, porque el doble enlace

30.

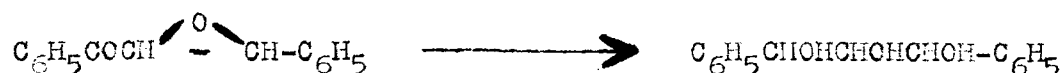


en 13 podría permitir la introducción de un grupo aldehídico en esta posición de la molécula. Los ejemplos que seguirán, sirven para ilustrar la presente invención, no obstante sin limitar el alcance de la misma. En ellos las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

5.

EJEMPLO 1.

1,3-difenilglicerol



con una solución estéril de 40 g de azúcar ordinario en 300 cc de agua del grifo se deslíe 20 g de levadura comprimida y se vierte la mezcla en un Erlenmeyer equipado de cuentaburbujas. Se deja en un termostato a 32° durante 1 hora, se adiciona una solución en 0.5 g de benzalacetofenon-epóxido, de punto de fusión 90°, en 15 cc de etanol absoluto y se deja fermentar durante 40 horas a 32°.

10.

15.

Al cabo de este tiempo se añade nuevamente 20 g de levadura desleída con una solución en 40 g de azúcar en 300 cc de agua y la operación es repetida todavía tres veces a intervalos de 48 horas. Después de un total de diez días, la mezcla es filtrada, el líquido es extraído con acetato de

20.

etilo, el acetato de etilo es lavado con una solución diluída de ácidos, álcalis y agua, secado y evaporado. Queda un residuo oleaginoso que pesa 0.45 g. La levadura es secada a 80°, extraída al Soxhlet con acetato de etilo, el disolvente orgánico es lavado con ácidos, álcalis y agua, secado y destilado.

25.

Se obtiene 240 mg que no cristalizan. Se recoge con éter el residuo de extracción del filtrado. Se obtiene pequeños prismas de punto de fusión 127-128°



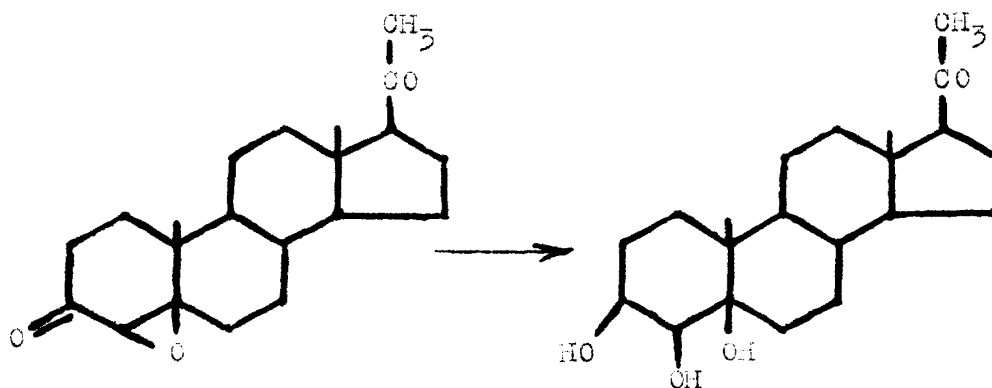
	% encontrado:	C 73.49	H 6.62
para $C_{15}H_{16}O_3$	calculado:	73.75	6.60

En mezcla con una muestra auténtica de 1,3-difenil-glicerol de punto de fusión 128° , el punto de fusión no varía.

5. Hasta los espectros de absorción en el infrarrojo son idénticos. El triacetato, preparado del modo acostumbrado funde a $129-130^{\circ}$ siendo idéntico al triacetato de 1,1,3-difenil-glicerol.

EJEMPLO 2.

10. Pregnan-3,4,5-triol-20-ona

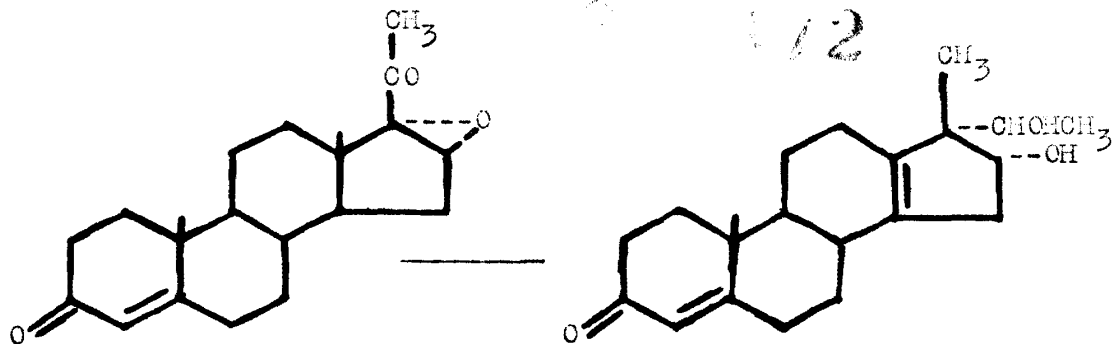


Se opera como en el ejemplo 1, adicionando a la levadura de fermentación una solución de 0.5 g de 4,5-epoxi-pregnan-3,20-diona, de punto de fusión $133-135^{\circ}$, en 15 cc de etanol.

15. Después de diez días de fermentación se extrae de manera ordinaria con acetato de etilo. Del filtrado y de la levadura se obtiene en total 200 mg de pregnan-3,4,5-triol-20-ona de punto de fusión $233-239^{\circ}$.

EJEMPLO 3.

20. 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{4,13}$ -17alfa-pregnadien-16alfa,20-diol-3-ona



Se opera como en el ejemplo 1, añadiendo a la levadura de fermentación una solución de 0.5 g de 16,17-epoxi-progesterona, de punto de fusión 204-206°, en 15 cc de etanol.

Al cabo de 10 días de fermentación se extrae de modo

5. ordinario con acetato de etilo. De la levadura se recupera alrededor de 0.1 g de substancia de partida. Del filtrado se obtiene 300 mg de producto bruto que, recristalizado de metanol suministra 170 mg de 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{4,13}$ -17alfa-pregnadien-16alfa,20-diol-3-ona de punto de fusión 172-175°, (alfa)_D²⁶ = -15° ± 4° (c = 1.14 en cloroformo), λ_{max} . 240 m μ , ϵ = 16.700 (en etanol).

	% encontrado:	C	76.28	H	9.43
para C ₂₁ H ₃₀ O ₃	calculado:		76.32		9.15

15. 0.1 g de la nueva substancia es tratado durante 16 horas a temperatura ambiente, con 0.5 cc de piridina y 0.2 cc de anhídrido acético. Después de adición de hielo el precipitado es filtrado y, después de secado, recristalizado de éter. Se obtiene cristales hexagonales de diacetato de 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{4,13}$ -17alfa-pregnadien-16alfa,20-diol-3-ona de punto de fusión 132-134°, (alfa)_D²⁰ = -21° ± 4° (en cloroformo), λ_{max} . 240 m μ , ϵ = 17.400 (en etanol).

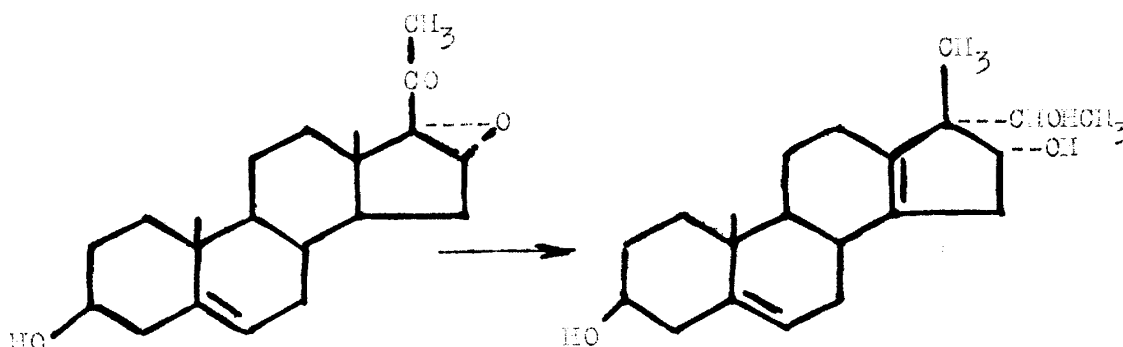
	% encontrado:	C	72.45	H	8.36
para C ₂₅ H ₃₄ O ₅	calculado:		72.43		8.27



200412

E J E P L O 4.

17beta-metil-18-nor- $\Delta^{9,13}$ -17alfa-pregnadien-3beta,16alfa,20-
-triol

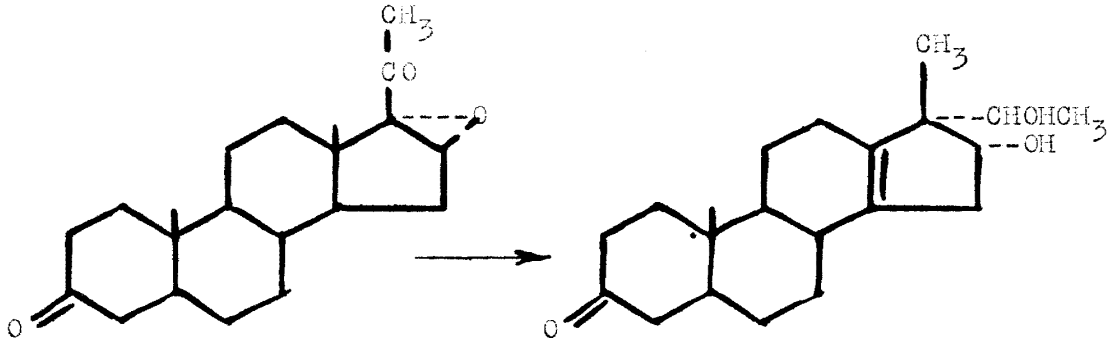


- Se opera como en el ejemplo 1, adicionando a la levadura de fermentación una solución de 0.5 g de 16,17-óxido- Δ^5 -pregnen-3beta-ol-20-ona, de punto de fusión 189-190°, en 15 cc de etanol. Después de diez días de fermentación se extrae del modo ordinario con acetato de etilo. De la levadura se recupera aproximadamente 0.3 g de substancia de partida.
10. Del filtrado se obtiene aproximadamente 100 mg de producto que, recristalizado de metanol-acetona, se presenta bajo la forma de pequeños prismas brillantes de punto de fusión 202-204°, $(\alpha)_D^{25} = +189^\circ \pm 4^\circ$ (en etanol).
- | | | | |
|-----|------------------------|------------|-----------------|
| | % encontrado: | C 75.80 | H 9.76 |
| 15. | para $C_{21}H_{32}O_3$ | calculado: | 75.86 9.70 |
- 0.25 g del compuesto es acetilado a temperatura ambiente con piridina y anhídrido acético. Por recristalización de éter de petróleo se obtiene 270 mg de triacetato de 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{9,13}$ -17alfa-pregnadien-3beta,16alfa,20-triol de punto de fusión 124-126° $(\alpha)_D^{25} = -157^\circ \pm 4^\circ$ (en cloroformo).
- | | | | |
|-----|------------------------|------------|-----------------|
| | % encontrado: | C 70.64 | H 8.42 |
| 20. | para $C_{21}H_{32}O_3$ | calculado: | 75.86 9.70 |



EJEMPLO 5.

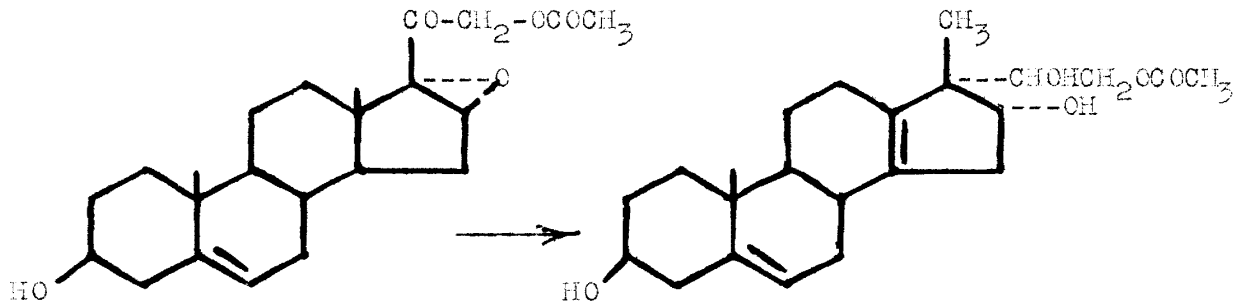
17beta-metil-18-nor- Δ^{13} -17alfa-pregnen-16alfa,20-diol-3-ona



5. Se opera como en el ejemplo 1, adicionando a la levadura de fermentación una solución de 0.5 g de 16,17-epóxido-pregnan-3,20-diona de punto de fusión 170-172°. Del filtrado se obtiene aproximadamente 100 mg del compuesto mencionado en el epígrafe de este ejemplo, de punto de fusión 223-225°.

EJEMPLO 6.

10. 21-acetato de 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{5,13}$ -17alfa-pregnadien-3-beta,16alfa,20,21-tetrol



15. Se opera como en el ejemplo 1 adicionando a la levadura de fermentación una solución de 0.5 g de 21-acetato de 16,17-epóxido- Δ^5 -pregnen-3beta,21-diol-20-ona, de punto de fusión 185-190°, en 20 cc de etanol. Del filtrado se obtiene 200 mg del compuesto mencionado en el epígrafe de este ejemplo, de punto de fusión 205-210°.

La invención, en su esencialidad, puede ser desarro-

226472



- llada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por
5. quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

- - -

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº 1699 del 3 de Febrero de 1955.

10. 1. Método para la transformación de epoxicetonas, caracterizado porque se somete a la acción de levadura de fermentación sustancias que contienen en su molécula una función cetónica y una epoxídica, de modo que el grupo cetónico es reducido a un grupo alcohólico.
15. 2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la función epoxídica de los compuestos antes indicados es transformada en dos grupos alcohólicos.
20. 3. Método según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el producto final de la fermentación contiene tres grupos alcohólicos en lugar del carbonilo y del epóxido de la sustancia de partida.
25. 4. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque bajo condiciones estructurales y estéricas favorables, la transformación de los compuestos antes mencionados se prosigue ulteriormente y un grupo alcohólico es eliminado bajo

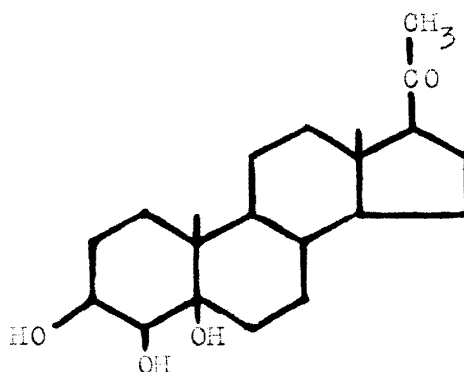


forma de una molécula de agua.

5. Método según las reivindicaciones 1, 2, y 3, caracterizado porque el producto final de la fermentación contiene dos grupos alcohólicos y un doble enlace en lugar del carbonilo y del epóxido de la sustancia de partida.

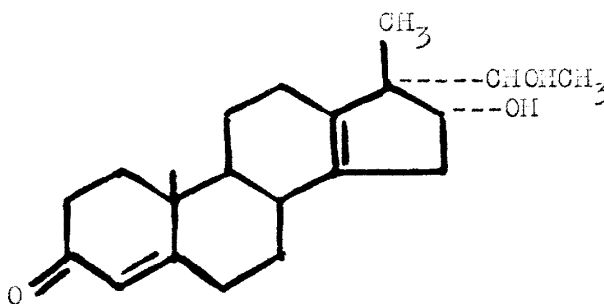
10. 6. Método según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se trata alfa,beta-epoxicetonas de los esteroides de la serie del pregnano y de los suprarrenales, de manera que se obtiene productos que presentan una acción terapéutica diferente.

7. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata 4,5-epoxi-pregnan-3,20-diona para obtener pregnan-3,4,5-triol-20-ona



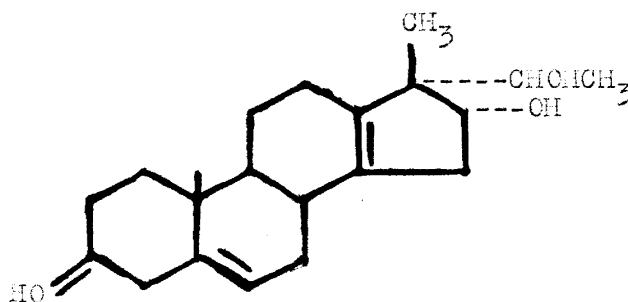
15. 8. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata 16,17-epoxi-progesterona para obtener 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{4,13}$ -17alfa-pregnadien-16alfa,20-diol-3-ona.

9. Método según la reivindicación 8 porque la 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{4,13}$ -17alfa-pregnadien-16alfa,20-diol-3-ona obtenida es tratada con anhídrido acético para dar el acetato

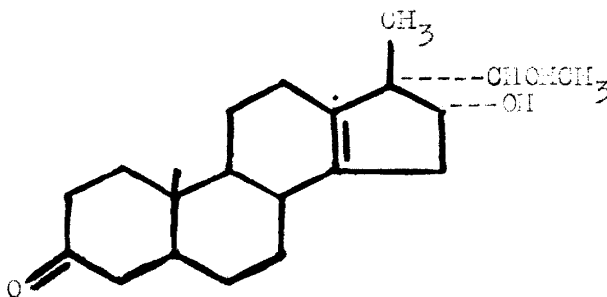


10. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata 16,17-óxido- Δ^5 -pregnen-3beta-ol-20-ona para obtener 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{5,13}$ -17alfa-pregnadien-3beta,16alfa,20-triol.

5. 11. Método según la reivindicación 10, caracterizado porque el 17beta-metil-18-nor- $\Delta^{5,13}$ -17alfa-pregnadien-3beta,16alfa,20-triol es tratado con anhídrido acético para dar el acetato



10. 12. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata 16,17-epóxido-pregnan-3,20-diona para obtener 17beta-metil-18-nor- Δ^{13} -17alfa-pregnen-16alfa,20-diol-3-ona





13. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata 16,17-epóxido- Δ^5 -pregnen-3beta,21-diol-20-ona para obtener 17beta-metil-18-nor- $\Delta^5,13$ -17alfa-pregnadien-3beta,16alfa,20,21-tetrol.

5. 14. Método para la transformación de epoxicetonas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 2 de Febrero de 1956.

FARMACIUTICI ITALIA S.A.

p.a.

JAIMÉ ISENN MIRALLER
S. P.

826472