



228139

donde R = $\begin{matrix} \text{H} & \text{H} \\ \diagdown & / \\ & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{H} & \text{H} \end{matrix}$ o bien = O; R' = H u OH, ejerciendo di-

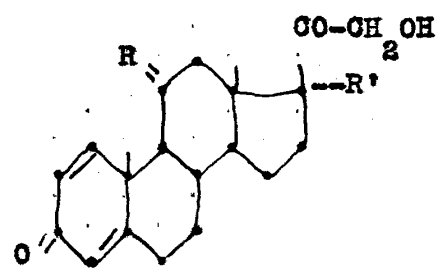
chos hexahidrobencenos una acción sumamente prolongada.

Se ha comprobado ahora que dicho procedimiento es también aplicable a los esteroides que, además de la estructura I mencionada más arriba, comprende una doble unión en posición 1-2.

Dichos esteroides responden a la fórmula general

II;

10



15

en la cual R y R' tienen los significados mencionados más arriba.

20

Se sabe que $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 17 α , 21-diol 3,11,20-triona (II, R = O, R' = OH) o Δ^1 -dehidro cortisona, conocida bajo el nombre de metacortandracina, y la $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 11 β , 17 α , 21-triol 3,20-diona (II, R = $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$, R' = -OH) o Δ^1 -dehidro cortisol, conocido bajo el nombre de metacortándralona, han sido recientemente descritos (Herzog y oeb., Science 1955, 121, pág. 176) y que poseen una actividad tres o cuatro veces superior a la de la cortisona o de la hidrocortisona. El elevado precio de estas sustancias y la necesidad de administrarlas con frecuencia, hacen deseables una forma cuya acción sea sumamente prolongada. Esta forma está representada por los

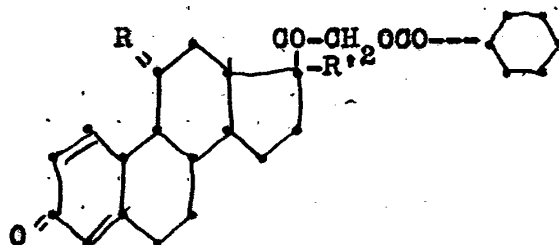
25

228139

21-hexahidrobenczoatos de la presente invención. El procedimiento de preparación que se describe en la patente principal consiste en hacer reaccionar, en presencia de una base, un halogenuro de hexahidrobenczoilo sobre el esteroide elegido, y aislar el producto de esta reacción por métodos conocidos, o también en efectuar la reacción a partir de anhídrido hexahidrobenczoico en presencia de una base terciaria o bien a partir del ácido hexahidrobenczoico en presencia de un catalizador de esterificación.

La presente invención tiene por lo tanto por finalidad un procedimiento para obtener 20-hexahidrobenczoatos de la fórmula general III, en la cual $R = \begin{matrix} H & H \\ & \diagdown & / \\ & C & \\ & / & \diagdown \\ H & & H \end{matrix} O = O$, $R' = H$ u OH , que se pueden emplear en medicina veterinaria.

15



III

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar su alcance. Se puede especialmente esterificar mediante el anhídrido hexahidrobenczoico o el ácido hexahidrobenczoico, como se describe en la patente principal.

EJEMPLO I

21-hexahidrobenczoato de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 17 α , 21-diol

3,11,20-triona (III, $R = O$, $R' = OH$)

25

Se disuelve 2,2 g de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 17 α , 21-diol 3,11,20-triona (II, $R = O$, $R' = OH$) en 22 cm³ de una mezcla de partes iguales de benceno anhidro y de piridina, se enfría a 0° C y se agrega una solución de 2,2 cm³



228139

de cloruro de hexahidrobencilo en 22 cm³ de benceno anhidro. Después de dos horas a la temperatura ambiente, se introduce en la mezcla de reacción 20 cm³ de agua y luego 100 cm³ de cloroformo. La solución obtenida se lava con ácido clorhídrico 2 N, con agua, con soda N y con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 120 m³ de acetona que se concentra hasta 20 cm³. Se obtiene así 2,6 g (90%) de 21-hexahidrobencato de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 17 α 21-diol 3,11 20-triona.

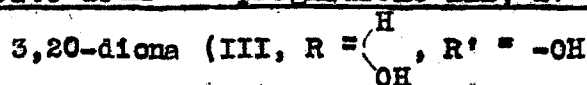
Este producto se funde a 272^o C (sobre bloque), $n_D^{20} = +172^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($d = 0,5\%$ dioxano). Su presencia bajo la forma de agujas insolubles en agua y poco solubles en benceno y acetona.

15 Análisis: C₂₈ H₃₆ O₆ = 468,57

Calculado: C%	71,8	H%	7,7	O%	20,5
	72,0		7,8		20,3

EJEMPLO II

20 21-hexahidrobencato de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 11B, 17 α , 21-triol



Se disuelve 0,5 g de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 11B, 17 α , 21-triol 3,20-diona (II, R = $\begin{matrix} H \\ | \\ C \\ | \\ OH \end{matrix}$, R' = OH) en 5 cm³ de una mezcla de partes iguales de benceno anhidro y de piridina, se enfría a 0^o y se agrega una solución de 1,5 cm³ de cloruro de hexahidrobencilo en 5 cm³ de benceno anhidro. Luego de dejar reposar durante 1 hora a las temperaturas ambiente,



223139

se introduce en la mezcla de reacción 20 cm³ de agua y luego 30 cm³ de cloroformo. La solución obtenida se lava con ácido clorhídrico 2 N, con agua, con soda N y con agua. Se seca sobre sulfuro de magnesio y se evapora a sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el producto bruto cristalizado en 80 cm³ de acetona que se concentra hasta 5 cm³. Se obtiene así 0,5 g (77%) de 21-hexahidrobenczoato de la Δ 1,4-pregnadieno 11B, 17 α , 21-triol 3,20 dieno. Este producto que es nuevo, funde a 245^o C (sobre bloque), $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,5\%$ de dióxido).

Se presentan bajo la forma de agujas prismáticas, insolubles en agua, poco solubles en acetona y solubles en cloroformo.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 26 de Abril de 1.955, bajo el N^o PV 55.300, se acoge a los beneficios del artículo 51, del vigente estatuto-Ley, sobre Propiedad Industrial.



228139

----- **NOTA** -----

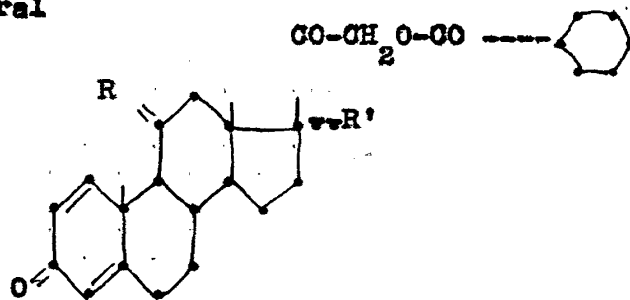
10

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:

15

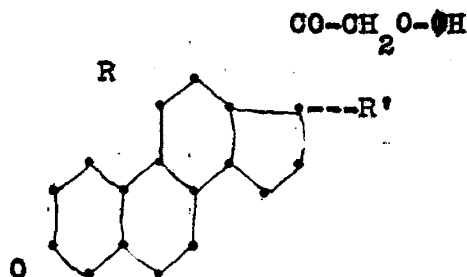
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la solicitud de Patente principal, o sea, en un procedimiento para preparar 21-hexahidrobenczoatos de esteroides de la fórmula general

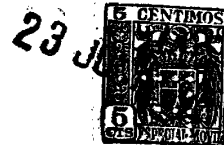
20



en la cual $\text{R} = \begin{matrix} \text{H} & \text{H} \\ \diagdown & / \\ \text{C} & \text{C} \\ / & \diagdown \\ \text{H} & \text{H} \end{matrix}$, $\text{O} = \text{O}$; $\text{R}' = -\text{H}$ u OH , caracterizadas por tener en contacto un esteroide de la fórmula general:

25





23139

en el cual R y R' tienen el significado que antes, con cloruro de hexahidrobenceno, en presencia de una base capaz de fijar ácidos, separar el producto de la reacción, y purificar el producto obtenido.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales el esteroide de partida es el $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17 α -21-diol-3,11,20 triona.

3.- Mejoras según la reivindicación 1, según las cuales el esteroide de partida es el $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11 β ,17 α , 21-triol-3,20-diona.

4.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal.

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

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, 23 JUN 1956

P. A.