

AÑO 1958

Expediente núm.



243066

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

243066

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **20** años, en España

a favor de

MERCK & CO., de nacionalidad
norteamericana domiciliado en **RAHWAY (New Jersey) E. U.**
calle de **East Lincoln Avenue** núm. **126**

por:

Procedimiento para obtener 16a-metilo-pregnano-3a-el-11,20
dione y compuestos derivados del mismo,

Nº 8610

Agente Sr. **BOLIBAR,**

JE.

243066



PATENTE DE INVENCION

a favor de

MERCK & CO., Inc. de nacionalidad norteamericana, domiciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

"Procedimiento para obtener 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione y compuestos derivados del mismo".

Memoria descriptiva.

La presente patente se refiere a la preparación de ciertos nuevos compuestos esteroides y más especialmente a un procedimiento para obtener el nuevo compuesto 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione y derivados del mismo, partiendo del compuesto ya conocido 16-pregnano-3a-

243066^{-1 JUL}



ol-11,20-dione 3-acilato. Estos nuevos compuestos 16a-
metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione, poseen una potente
actividad anestésica y son además útiles como interme-
diarios en la preparación de 16a-metilo-1,4-pregnadieno-
5 17a,21-diol-3,11,30-trione y compuestos relacionados que
poseen una actividad anti-inflamatoria extremadamente
alta.

Estos nuevos compuestos 16a-metilo-pregnano-3a-
ol-11,20-dione, de los que trata este invento, se pueden
10 representar químicamente por la fórmula representada en
la hoja de fórmulas anexa a esta memoria en la cual R es
hidrógeno o acilo.

Estos compuestos 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,
20-dione, se preparan reaccionando un 16-pregnano-3a-ol-
15 11,20-dione 3-acilato, v.gr. el 16-pregnano-3a-ol-11,20-
dione 3-acetato, con un reactivo Grignard de metilo en
presencia de cloruro cuproso para producir 16a-metilo-
pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-acilato, el que al reaccionar
con un agente hidrolizante se convierte en 16a-metilo-
20 pregnano-3a-ol-11,20-dione. El 16a-metilo-pregnano-3a-
ol-11,20-dione se puede hacer reaccionar con agentes aci-
lantes tales como anhídridos alcanóicos, anhídrido ben-
zoico, y similares para producir otros compuestos tales
como 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-propionato;
25 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-butirato; 16a-me-
tilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione acetato de butilo 3-ter-
ciario; 16a-metilo-pregnano-3a-ol,11,20-dione 3-benzoato;
y sus similares.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para
30 llevar a cabo el procedimiento del presente invento, pero



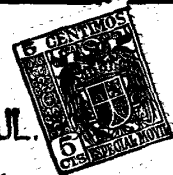
243066

debe entenderse que estos ejemplos son meramente ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLO 1

Una solución de 10.22 g. de yoduro de metilo en
5 50 ml. de éter, se agrega a 1.73 g. de magnesio en 50 ml.
de éter. A la solución etérea resultante de yoduro, mag-
nesio y metilo, mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno,
se le agrega 0.045 g. de cloruro cuproso anhidro. A esta
mezcla se le agrega, en el transcurso de un período de
10 alrededor de una hora, durante cuyo tiempo la mezcla de
reacción se agita vigorosamente y se mantiene aproximada-
mente a la temperatura de la habitación, una solución de
alrededor de 5.6 g. de 16-pregneno-3 α -ol,11,20-dione 3-
acetato en 175 ml. de éter. Un sólido granuloso blanco
15 se separa al llevar a cabo esta adición. La mezcla resul-
tante se calienta bajo reflujo suave durante dos horas,
después de las cuales se enfría la mezcla de reacción y
se agrega 125 ml. de una solución de cloruro de amonio
acuoso saturado, seguida de 200 ml. de éter. Se separan
20 las capas y se lava la capa etérea con tres porciones de
50 ml. de agua. La capa etérea lavada se pone a secar y
el solvente se evapora en el vacío para dar un aceite
viscoso color café. Este último material se calienta
durante 15 minutos a 60-70°C., con una mezcla de 25 ml.
25 de anhídrido acético y 25 ml. de piridina y el producto
acetilado se purifica por medio de cromatografía en alú-
mina lavada con ácido, seguida de una cristalización en
éter de petróleo para dar aproximadamente 1.5 g. de 16 α -
metilo-pregneno-3 α -ol-11,20-dione 3-acetato.

- 1 JUL.



- 4 -

243066

EJEMPLO 2

A una solución de 0.8 g. de 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-acetato en 40 ml. de metanol, se le agrega 1.5 ml. de ácido hidroclicórico acuoso concentrado y la solución resultante se agita una noche alrededor de 25°C. La solución reaccionada se evapora en el vacío a 25°C. a un volumen pequeño y la solución concentrada se vierte en 50 ml. de agua helada. El sólido blanco que se precipita se recupera por filtración, se lava con agua y se recristaliza del acetato de etilo para dar 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione.

N O T A
=====

Se reivindica como objeto de esta patente:

- 1) Procedimiento para obtener 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione y compuestos derivados del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 16-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-acilato con un reactivo de Grignard de metilo, para producir 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3 acilato.
- 2) Procedimiento para obtener 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione y compuestos derivados del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 16-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-acilato con un reactivo de Grignard de metilo, en presencia de cloruro cuproso para producir 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-acilato.
- 3) Procedimiento para obtener 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione y compuestos derivados del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 16-pregnano-3a-ol-11,20-



dione 3-acetato con yoduro de magnesio de metilo en presencia de cloruro cuproso para producir 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-acetato.

5 4) Procedimiento para obtener 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione y compuestos derivados del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-acilato con un agente hidrolizante para producir 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione.

10 5) Procedimiento para obtener 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione y compuestos derivados del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione 3-acetato con ácido hidroclicórico metanólico acuoso, para producir 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione.

15 6) Procedimiento para obtener 16a-metilo-pregnano-3a-ol-11,20-dione y compuestos derivados del mismo.

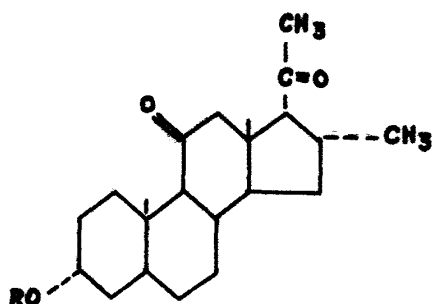
Esta memoria consta de cinco páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 1 JUL. 1958

P. A.



243066



JOSÉ M. EQUIPAR
P. P.