

AÑO 1959

Expediente núm. \_\_\_\_\_



248018

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, de nacionalidad italiana domiciliado en MILAN (Italia) calle de via Filippo Turati núm. 18

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE  $\Delta^{1,4}$ -PREGNADIEN-17ALFA, 21-DIOL-3, 20-DIONA

Nº 12234

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES



248018

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE  $\Delta^{1,4}$ -PREGNADIEN-  
-17ALFA,21-DIOL-3,20-DIONA", a favor de la firma italiana  
SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA, residente en MILÁN (Italia),  
via Filippo Turati, No. 18.

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un nuevo procedi-  
miento para la síntesis de la  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-  
-diol-3,20-diona, y en particular a la transformación de la  
 $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona en  $\Delta^{1,4}$ -pregna-  
dien-17alfa,21-diol-3,20-diona [o sustancias  $\Delta^1$ -dehidro  
"S" de Reichstein)].

10. El descubrimiento de la notable eficacia de la pred-  
nisona o la prednisolona en el tratamiento de varias enferme-  
dades, incluyendo la artritis reumatoide, ha estimulado un  
interés considerable en los métodos de preparar estos compues-  
tos.



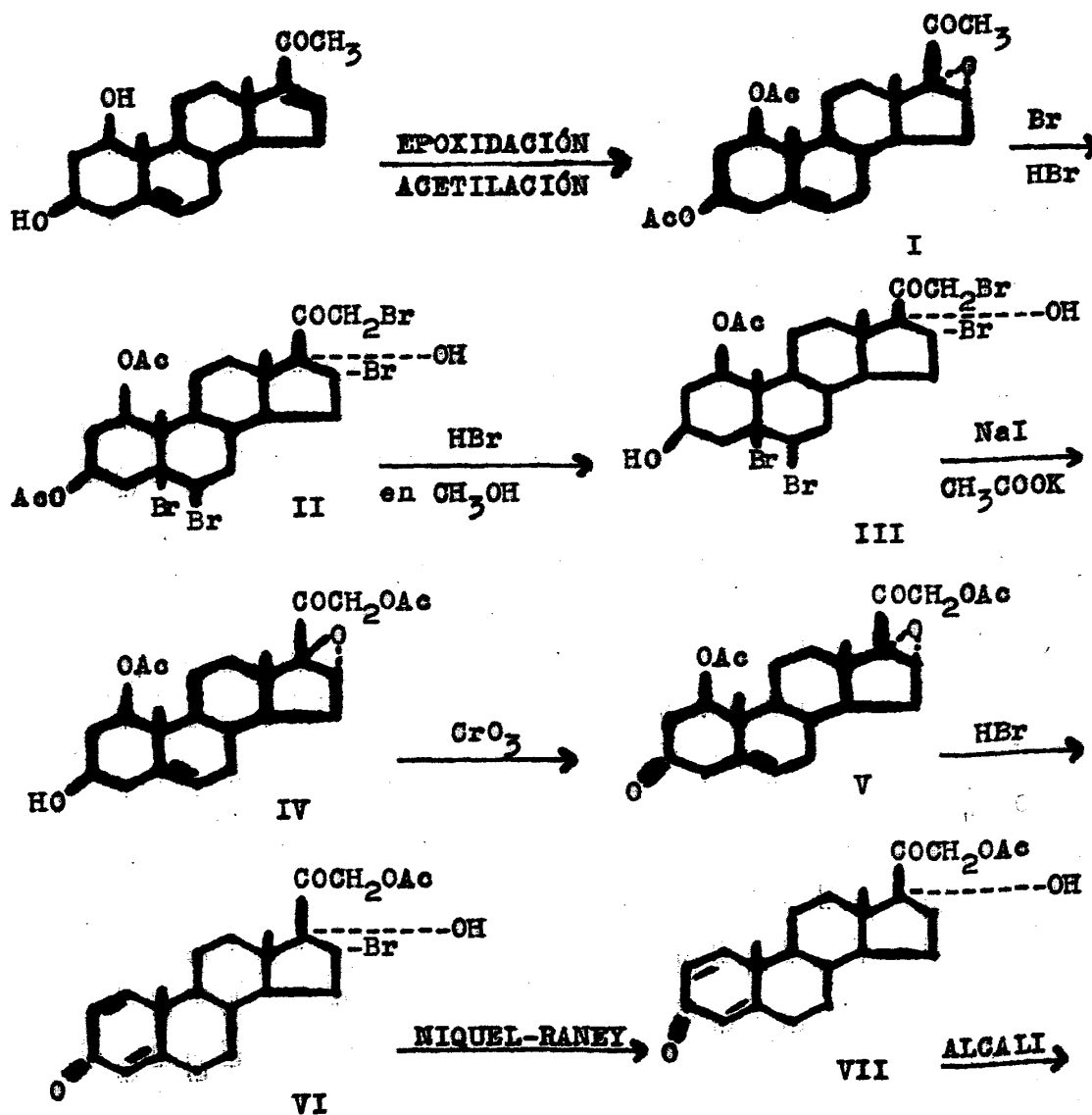
248018 20 MAR

Un objeto de la presente invención es, de hecho, la preparación de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona (o substancia  $\Delta^1$ -dehidro "S" de Reichstein) que puede ser transformada entonces en prednisona o prednisona en una operación única por fermentación con un microorganismo capaz de introducir una función oxigenada en posición 11.

5.

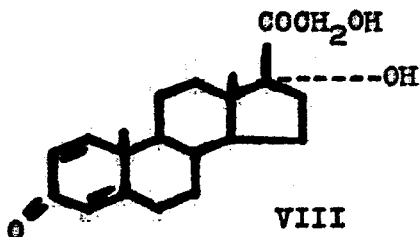
Hemos encontrado que la  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa-21-diol-3,20-diona puede ser preparada a partir de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona por un procedimiento que está ilustrado mediante las siguientes ecuaciones

10.





248018 M



Ac = COCH<sub>3</sub>

5. La invención proporciona un procedimiento para la preparación de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona el cual comprende los pasos de epoxidar  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona en la posición 16alfa,17alfa, seguida por diacetilación a fin de obtener diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta-diol-20-ona, tratar dicho acetato (I) con bromo y ácido bromhídrico para obtener 1,3-diacetato (II) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona, hidrolizar selectivamente dicho diacetato (II) en posición 3 para obtener 1-acetato (III) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona, hacer reaccionar dicho acetato (III) con yoduro sódico y acetato potásico para obtener diacetato 1,21 (IV) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta,21-triol-20-ona, oxidar este diacetato (IV) para obtener 1,21 diacetato (V) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,21-diol-3,20-diona, hacer reaccionar dicho diacetato (V) con ácido bromhídrico para obtener 21 acetato (VI) de 16-bromo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona, reducir este acetato (VI) para obtener 21-acetato (VII) de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona y finalmente hidrolizar el acetato (VII) para obtener  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona.

20. La  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona utilizada como materia prima en el procedimiento puede ser preparada de acuerdo con H.L. Lapin, Compt. rend. 244, 3065 (1957) a partir de la ruscogenina, una sapegenina esteroide aislada del
- 25.



20 M

248018

Ruscus aculeatus L.

5. El primer paso de nuestro procedimiento puede ser efectuado tratando  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona pura en solución metanólica con peróxido de hidrógeno y álcali, y acetilando el 16alfa,17alfa-epóxido así obtenido con piridina y anhídrido acético.

10. Una alternativa del paso mencionado anteriormente consiste en el hecho de que el diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta-diol-20-ona puede ser preparado a partir de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona obtenida por degradación de la ruscogenina, en lugar de partir de la  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona pura.

15. La purificación de la  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona puede ser evitada de esta manera y ello constituye un notable perfeccionamiento en el rendimiento y una considerable simplificación del proceso.

20. En la segunda fase, se puede hacer reaccionar una solución del epoxi-diacetato (I) en una mezcla de tetracloruro de carbono/ácido acético, a una temperatura de 15-30°C, primero con bromo en tetracloruro de carbono y luego con ácido bromhídrico en ácido acético, y finalmente, otra vez con bromo y tetracloruro de carbono, a fin de obtener 1,3-diacetato (II) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona.

25. La hidrólisis selectiva del derivado tetrabromado en 3-alcohol puede ser llevada a cabo por tratamiento con ácido bromhídrico en metanol durante 20 horas a temperatura ambiente; en la fase siguiente el 3-alcohol (III), disuelto en benceno, es tratado primero, preferiblemente, con yoduro sódico en etanol absoluto y luego hervido con una solución acetónica

30.

20 M



248018

del acetato potásico.

El 1,21-diacetato (IV) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta,21-triol-20-ona puede ser obtenido así con un rendimiento de 50% calculado sobre la substancia de partida, sin purificar los intermediarios de los varios pasos.

5.

El compuesto IV, disuelto en acetona puede ser oxidado entonces con una solución de ácidos crómico y sulfúrico durante 20 minutos a una temperatura de -10 a 0°C; el compuesto 3-ceto (V) así obtenido es disuelto preferiblemente en ácido acético y tratado a temperatura ambiente con una solución de ácido acético saturada con ácido bromhídrico. El tratamiento ácido produce el desplazamiento del enlace doble de la posición 5 a la posición 4, la eliminación del grupo acetoxi en posición 1 y, al mismo tiempo, la apertura del anillo de epoxi y la formación de una bromhidrina.

10.

15.

Por tratamiento con níquel Raney (previamente tratado con acetona) en etanol hirviendo en presencia de una cantidad muy pequeña de ácido acético, la bromhidrina VI puede ser transformada en 21-acetato (VII) de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona (o bien 21-acetato de la substancia  $\Delta^1$ -dehidro "S" de Reichstein).

20.

El rendimiento total en las fases (IV) a (VII) es de alrededor de 50%. El 21-acetato de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona así obtenido puede ser hidrolizado con álcali en solución de agua/alcohol a temperatura ambiente, de preferencia en una atmósfera inerte, en substancia  $\Delta^1$ -dehidro "S" (VIII) de Reichstein.

25.

Los materiales de partida utilizados usualmente para la síntesis de la prednisona y prednisolona contienen un grupo 3-ceto- $\Delta^4$  o bien siempre están saturados en el anillo A.

30.



20  
248018

El procedimiento de la presente invención, por el contrario, da directamente y con buenos rendimientos un 3-ceto- $\Delta^{1,4}$ -diene que es, por tante, un intermediario muy útil para la síntesis de estos importantes productos farmacéuticos.

5. La invención proporciona ulteriormente, como nuevos compuestos, diacetato (I) de 16,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-lbeta,3beta-diol-20-ona, 1,3-diacetato (II) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-lbeta,3beta,17alfa-triol-20-ona, 1-acetato (III) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-lbeta,3beta,17alfa-triol-20-ona, 1,21-diacetato (IV) de 16,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-lbeta,3beta,21-triol-20-ona, 1,21-diacetato (V) de 16,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-lbeta,21-diol-3,20-diona y 21-acetate (VI) de 16,bromo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona.
- 10.

15. Los ejemplos siguientes son facilitados para ilustrar la presente invención.

E J E M P L O 1.

Diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-lbeta,3beta-diol-20-ona.

20. Se añade simultáneamente 18 cc de NaOH 4 N y 35 cc de  $H_2O_2$  al 30% a una solución de 8,7 g de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-lbeta,3beta-diol-20-ona en 540 cc de metanol enfriada a 15°C. Al cabo de 4 horas en un refrigerador a 0°C, se añade 6 cc de ácido acético, el conjunto es añadido a 4 litros de agua que contienen 500 g de NaCl y es extraído tres veces con acetato de etilo;
25. el extracto es lavado primeramente con agua y NaCl, y luego dos veces con agua. Evaporando el disolvente se obtiene un residuo de 9,2 g que es acetilado con piridina y anhídrido acético durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se añade hielo molido, la mezcla es dejada a temperatura ambiente
30. durante 1 hora y es extraída tres veces con acetato etílico.

248018



Entonces es lavada con HCl 2 N hasta que la reacción es ácida, luego con agua y después con una solución al 10% de bicarbonato y nuevamente con agua hasta reacción neutra. Destilando el disolvente, se obtiene 10,1 g de diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta-diol-20-ona que tiene un punto de fusión de 164-165°C. Una muestra, reocrystalizada de acetona-éter de petróleo, tiene un punto de fusión de 165-166°C.

5.

E J E M P L O 2.

Diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta-diol-20-ona.

10.

Degradando 40 g de una mezcla de ruscoegeninas que contiene 7,46% de humedad (pérdida de peso a 100°C bajo vacío) se obtiene 26 g de  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona bruta.

15.

26 g de este producto son disueltos en 390 cc de metanol. Se añade simultáneamente 39 cc de NaOH 4 N y 76 cc de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 33%, a 15°C. Después de 4 horas en un refrigerador (0°C  $\pm$  2°C) la solución turbia es neutralizada con 13 cc de ácido acético y luego añadida a 2800 cc de una solución acuosa al 10% de NaCl. Después de la extracción con acetato etílico el extracto es lavado con una solución salina y luego con agua. La solución es secada sobre sulfato sódico y evaporada. El residuo es disuelto en 98 cc de piridina y acetilado con 43,5 cc de anhídrido acético a temperatura ambiente. Después de 18 horas a temperatura ambiente, es añadido a 700 g de hielo y luego dejado reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la extracción con acetato etílico es lavado con HCl 1 N, con agua, con solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y finalmente con agua hasta que el filtrado es neutro. El residuo es secado sobre sulfato sódico y evaporado. El residuo seco es tratado con 100 cc de

20.

25.

30.



248018

éter y 10 cc de éter de petróleo. La mezcla es enfriada a 0°C y filtrada; después de secarla a 50°C, se obtiene 13,5 g de un producto cristalino blanco que tiene un punto de fusión de 164-165°C.

5. De los licores madre etéreos, se obtiene por concentración otras dos porciones de un producto que, después de cristalización de eter-éter de petróleo, dan otros 3,75 g de diacetato de punto de fusión 164-165°C.

10. Se obtiene un total de 17,25 g de diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta-diol-20-ona que tiene un punto de fusión de 164-165°C.

EJEMPLO 3.

1,3-diacetato (II) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona.

15. Se disuelve 5 g de diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta-diol-20-ona que tiene un punto de fusión de 164-165°C, en 50 cc de tetracloruro de carbono y 50 cc de ácido acético en un frasco de 3 cuellos y 250 cc provisto de un agitador y de embudo separador sumergido en el líquido. A esta solución, mantenida a 18°C, se añade lentamente 1,9 g de bromo disuelto en 15 cc de tetracloruro de carbono, dentro de 3 horas mientras se agita.

20. Media hora después de esta adición, se instila 7,5 cc de una solución de ácido acético saturada con ácido bromhídrico, en la solución. Ésta entonces es mantenida a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añade otros 1,9 g de bromo en 15 cc de tetracloruro de carbono dentro de 40 minutos, la mezcla es mantenida nuevamente a temperatura ambiente durante 15 minutos, entonces se destila tetracloruro de carbono en vacío.

25. La mezcla reaccional es añadida a agua, el precipitado es filtrado, lavado cuidadosamente con agua y secado en vacío.

30.

248018<sup>20M</sup>



Se obtiene 9,12 g de 1,3-diacetato (II) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol.

E J E M P L O 4.

1-acetato (III) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17-  
alfa-triol-20-ona.

5.

9,12 g de 1,3-diacetato (II) bruto de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona disueltos en 87.5 cc de benceno anhidro, son tratados con 5 g de ácido bromhídrico disuelto en 95 cc de metanol en 20 horas a temperatura ambiente. La solución es vertida sobre agua y sal, extraída con éter, el éter es lavado con agua hasta que queda neutro, secado sobre sulfato sódico y finalmente destilado en vacío. Se obtiene un residuo de 8,7 g de 1-acetato (III) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona bruto.

10.

E J E M P L O 5.

1,21-diacetato (IV) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3-  
beta,21-triol-20-ona.

15.

8,7 g de 1-acetato (III) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona bruto, disuelto en 85 cc de benceno anhidro, son tratados durante 24 horas a temperatura ambiente con 21 g de NaI disueltos en 85 cc de etanol absoluto. Entonces se añade agua y la mezcla es extraída con éter; el extracto etéreo es lavado con una solución al 3% de tiosulfato sódico hasta que desaparece el yodo, y finalmente con agua. Después de secar sobre sulfato sódico y destilar al vacío el disolvente, se obtiene un residuo consistente en 7,4 g de derivado 21-yodo, que es refluado durante 4 1/2 horas con 21 g de acetato potásico en 150 cc de acetona. Después de la concentración en vacío, se añade agua y sal y la mezcla es extraída con acetato etílico.

20.

25.

30.



248018

El disolvente orgánico es lavado con agua y destilado; el residuo es cristalizado de éter.

5. Se obtiene 2,5 g de 1,21-diacetato (IV) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta,21-triol-20-ona que tiene un punto de fusión de 152-154°C. Una muestra, recristalizada de acetona/éter de petróleo, tiene un punto de fusión de 154-155°C.

EJEMPLO 6.

1,21-diacetato (V) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,21-diol-3,20-diona.

10. A una solución de 1 g de 1,21-diacetato (IV) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta,21-triol-20-ona que tiene un punto de fusión de 152-154°C, en 100 cc de acetona destilada sobre permanganato potásico y enfriada a -10°C, se añade 5 cc de una solución que contiene 266 g de CrO<sub>3</sub> y 230 cc de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado por litro de agua, dentro de 5 minutos mientras se agita.

15. La mezcla es agitada durante 10 minutos a -10°C y durante 5 minutos a una temperatura comprendida entre -10 y 0°C y luego es añadida a agua que contiene bisulfito sódico, y extraída tres veces con cloruro de metileno. Entonces el disolvente es lavado con agua hasta quedar neutro y finalmente es destilado. El residuo suma 1 g y, disuelto en metanol da 0,9 g de 1,21-diacetato (V) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,21-diol-3,20-diona que tiene un punto de fusión de 170-171°C.

20. EJEMPLO 7.

21-acetato (VI) de 16-bromo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona.

25. 1 g de 1,21-diacetato (V) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,21-diol-3,20-diona disuelto en 3 cc de ácido acético son tratados durante 1/2 hora a temperatura ambiente con
- 30.



248018<sup>20</sup>M

5. 1 cc de una solución de ácido acético saturada con ácido bromhídrico. Después de dilución con 100 cc de agua helada, el precipitado es filtrado, lavado cuidadosamente con agua y secado en vacío. Se obtiene 1 g de 21-acetato (VI) de 16-bromo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona que tiene un punto de fusión de 205-207°C (con descomposición);  $\lambda$  máxima 244 milimicras;  $\epsilon$  = 15 420.

E J E M P L O 8.

10. 21-acetato (VII) de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona (o bien 21-acetato de la substancia  $\Delta^1$ -dehidro "S" de Reichstein).

15. Se refluja 1 g de 21-acetato (VI) de 16-bromo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona durante 5 horas con 30 cc de etanol de 96°, 0,075 cc de ácido acético y 5 g de níquel Raney previamente tratado con acetona. Estas condiciones son indispensables. De hecho, si el níquel Raney no ha sido previamente tratado con acetona y si no se añade ácido acético, se obtiene el compuesto "S" saturado. Si el níquel Raney ha sido tratado con acetona pero es empleado en ausencia de ácido acético, se obtiene el compuesto "S" (reducción del enlace doble en  $\Delta^1$ ). Finalmente si la reducción es llevada a cabo con níquel Raney en sí pero en presencia de ácido acético, se obtiene el compuesto  $\Delta^1$ -S con bajos rendimientos, este es, de aproximadamente 1/3 a 1/4 de los obtenibles de acuerdo con la invención con níquel Raney pretratado.

25. Entonces el catalizador es filtrado, el disolvente destilado y el residuo es disuelto en acetato de etilo y lavado dos veces con agua. El acetato de etilo es destilado y el residuo en una mezcla de acetato y éter de petróleo es disuelto.

30. Se obtiene 0,42 g de 21-acetato (VII) de  $\Delta^{1,4}$ -pregna-

248018



dien-17alfa,21-diol-3,20-diona con un punto de fusión de 218-220°C. El punto de fusión, después de una recristalización ulterior de acetona-éter de petróleo, sube a 223-225°C.

EJEMPLO 9.

5.  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona (VIII) (o bien sustancia  $\Delta^1$ -dehidro "S" de Reichstein).

10. Se disuelven 3 g de 21-acetato (VII) de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona en 150 cc de metanol y se insufla nitrógeno en la solución durante 20 minutos. Se añade 0,75 g de KOH disueltos en 6 cc de agua y luego la solución ligeramente coloreada es agitada bajo nitrógeno durante 5 minutos a temperatura ambiente. Entonces la solución es neutralizada con 0,8 g de ácido acético e introducida en un embudo que contiene una solución de 200 g de NaCl en 1 litro de agua. El todo es

15. extraído tres veces con acetato etílico y el extracto es lavado con agua. Evaporando el disolvente se obtiene un residuo de 2,55 g que es cristalizado de acetona. Se obtiene 2,15 g de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona (VIII); punto de fusión 243-245°C.



N O T A

248018

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad inglesa número 9 142 del 21 de Marzo de 1958.

5. 1. Procedimiento para la preparación de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona, el cual comprende los pasos de epoxidar  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-diol-20-ona en la posición 16alfa,17alfa, seguido por diacetilación para obtener acetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta-diol-20-ona, tratar dicho acetato (I) con bromo y ácido bromhídrico para obtener 1,3-diacetato (II) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona, hidrolizar selectivamente dicho diacetato (II) en posición 3 para obtener 1-acetato (III) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17-  
10. alfa-triol-20-ona, hacer reaccionar dicho acetato (III) con yodure sódico y acetato potásico para obtener 1,21-diacetato (IV) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta,21-triol-  
15. -20-ona, oxidar dicho diacetato (IV) para obtener 1,21 diacetato (V) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,21-diol-3,20-  
20. -diona, hacer reaccionar este diacetato (V) con ácido bromhídrico para obtener 21-acetato (VI) de 16-bromo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona, reducir dicho acetato (VI) para obtener 21-acetato (VII) de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona, y finalmente hidrolizar el acetato (VII) para obtener  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona.

25. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta-diol-20-ona es obtenido tratando  $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-1beta,3beta-

2480128



-diol-20-ona bruta, según es obtenido directamente de ruscogeninas, en solución metanólica con peróxido de hidrógeno y álcali, acetilando subsiguientemente con piridina y anhídrido acético.

5. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el 1,3-diacetato (II) de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona es obtenido disolviendo el 1,3-diacetato (I) de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnan-1beta,3beta-diol-20-ona en una mezcla de tetracloruro de carbono/ácido acético y añadiendo a la solución, a una temperatura de 15 a 30°C, primero bromo en tetracloruro de carbono, luego ácido bromhídrico en ácido acético y finalmente con más bromo en tetracloruro de carbono.

10. 4. Procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el 1-acetato de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona es obtenido hidrolizando selectivamente una solución del 1,3-diacetato de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona en benceno con ácido bromhídrico en metanol.

15. 5. Procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el 1,21-acetato de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta,21-triol-20-ona es obtenido tratando una solución del 1-acetato de 5,6,16,21-tetrabromo-pregnan-1beta,3beta,17alfa-triol-20-ona en benceno a temperatura ambiente con una solución etanólica de yoduro sódico y calentando el producto reaccional con acetato potásico en acetona al punto de ebullición.

20. 6. Procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el 1,21-diacetato de 16alfa,17alfa-epoxi- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,21-diol-3,20-diona es obtenido tratando una solución del 1,21-diacetato de 16alfa,17alfa-epoxi-

25. 30.



248018

- $\Delta^5$ -pregnen-1beta,3beta,21-triol-20-ena con ácido sulfúrico y ácido crómico durante unos 20 minutos a una temperatura de 0 a  $-10^{\circ}\text{C}$ .

5. 7. Procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el acetato de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona es obtenido tratando el 21-acetato de 16-bromo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona en etanol al punto de ebullición con níquel Raney que ha sido previamente tratado con etanol en presencia de una minúscula cantidad de ácido acético.

10. 8. Procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el 21-acetato de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona es hidrolizado por tratamiento con álcali en solución de agua/alcohol a temperatura ambiente, de preferencia en una atmósfera inerte.

15. 9. Procedimiento para la preparación de  $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17alfa,21-diol-3,20-diona.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Marzo de 1959

SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA

p.a.

JOSÉ ISERN MINGALLAS

p. 2.