

8 JUN 1960



P.- 19.076

nº 389 E.

256861

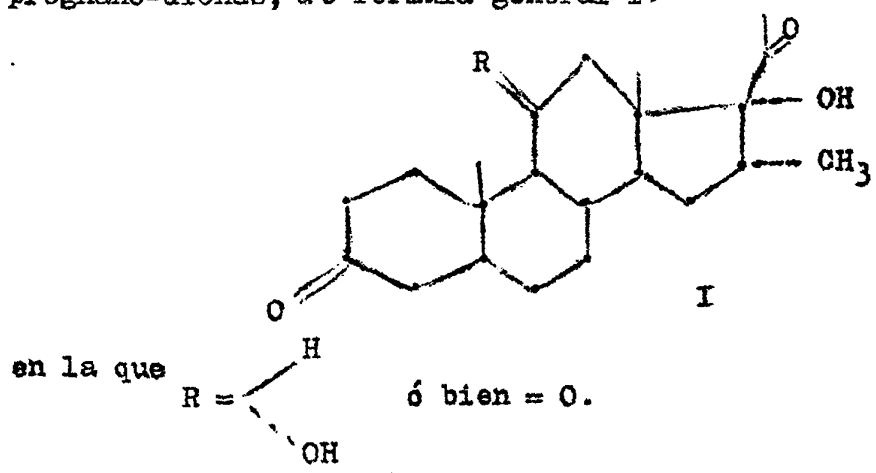
MEMORIA DESCRIPTIVA  
 para solicitar  
 PATENTE DE INVENCION  
 en  
 ESPAÑA  
 por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOTHERA-  
 PIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard  
 des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PREGNANO-DIONAS  
 SUSTITUIDAS"

En su solicitud de patente nº 255.202 titulada:  
 "Procedimiento de preparación de pregnano-dionas sus-  
 tituidas" del 22 de Enero de 1.960, la sociedad soli-  
 citante ha descrito un procedimiento de preparación de  
 5 pregnano-dionas, de fórmula general I:

10



256861



Las etapas principales del citado procedimiento se resumen por la condensación de la  $\Delta^{16}$  - pregneno-3,11,20-triona con el diazometano, termolisis de la pirazolina obtenida, formación del dicetal en 3,20 de la 16-metil- $\Delta^{16}$  - pregneno, 3,11,20-triona procedente de la termolisis, reacción del dicetal con un perácido con vistas a la formación del 16-17 epóxido y tratamiento del dicetal de la 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-16 $\beta$ -metil-pregnano-3,11,20-triona por el litio en presencia de una amina alifática. Por escisión ácida del dicetal 16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -hidroxilado obtenido, se llega a la 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil pregnano-3,20-diona, que se puede oxidar a la 17 $\alpha$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregnano-3,11,20-triona.

En su solicitud de hoy, nº 256.862 con el mismo título, la sociedad solicitante describe un procedimiento de preparación de la 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil pregnano-3,20-diona partiendo de la 3 $\alpha$ -acetoxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi 20-etilendioxi-16 $\beta$ -metil-pregnano-11-ona que, por la acción del litio en presencia de metilamina, proporciona el 20-etilendioxi-16 $\alpha$ -metil pregnano 3 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -triol, que se somete a una escisión ácida para obtener el correspondiente compuesto 20-etónico y cuya oxidación selectiva en 3 por la N-bromo succinimida da la 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 3,20-diona.

La sociedad solicitante ha encontrado todavía otro procedimiento según el cual se llega a la 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 3,20-diona, partiendo de la 17 $\alpha$ -hidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 3,11,20-triona, la cual se obtiene a su vez por oxidación crónica de la 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 11,20-diona según

256861



- 3 -

el procedimiento descrito en su solicitud de Patente nº 254.144 del 12 diciembre de 1.959 titulada: "Procedimiento de preparación de corticosteroides sustituidos".

5 El nuevo procedimiento de acuerdo con el invento ofrece la ventaja de una realización muy fácil al tiempo que produce rendimientos elevados. Este procedimiento, cuyo esquema adjunto indica el encadenamiento de las reacciones, consiste esencialmente en reducir el grupo cetónico en posición 11 de la 17 $\alpha$ -hidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 3,11,20-triona, de la que se protegen  
10 previamente las otras dos funciones cetónicas en forma de cetales cíclicos, como el cetal etilénico, obteniendo seguidamente, por escisión ácida de los cetales reducidos, la 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 3,20-diona buscada.  
15

Un modo ventajoso de llevar a cabo el procedimiento del invento consiste en efectuar la reducción de la cetona en 11 por medio del sodio en un disolvente alcohólico como el propanol normal.

20 El ejemplo siguiente, no limitativo, de realización del procedimiento servirá para comprender mejor el invento.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

25 Ejemplo: Preparación de la 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 3,20-diona, I, R =  $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$

a) 17 $\alpha$ -hidroxi 3,20-bis etilendioxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 11-ona, III

30 2 g de 17 $\alpha$ -hidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 3,11,20-triona, II, obtenida por oxidación crómica de la 3 $\alpha$ -

256861

- 4 -



17 $\alpha$ -dihidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 11,20-diona, de acuerdo con la solicitud de patente del 12 de diciembre de 1.959, titulada: "Procedimiento de preparación de corticosteroides sustituidos", se introducen en una  
5 mezcla de 160 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, 4 cm<sup>3</sup> de glicol y 0,14 cm<sup>3</sup> de ácido perclórico al 65%. Se calienta a reflujo durante 5 horas, se arrastra el agua por destilación azeotrópica con benceno, se seca éste y se le recicla continuamente añadiendo, durante el transcurso  
10 de las tres primeras horas, 6 cm<sup>3</sup> de glicol al medio reaccionante. Después de añadir 0,4 g de bicarbonato sódico seco, se añade agua, se decanta la fase bencénica, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Se destila el benceno en vacío y el residuo se  
15 cristaliza en metanol que contenga 0,5% de piridina. Rendimiento 2,09 g (es decir, 84%) de compuesto III, F. 236°. El producto es insoluble en agua, poco soluble en alcohol y muy soluble en benceno.

Para el análisis, se recristaliza en metanol y  
20 en etanol, F., 238°,  $[\alpha]_D^{25} = +13,2^\circ$  (c = 0,5%, piridina).

Análisis: C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub> = 448,58

Calculado: C% 69,61 H% 8,99 O% 21,40

Encontrado: 69,6 8,9 21,5

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.  
25

b) 3,20-bis-etilenodioxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol, IV.

Se calienta a reflujo una solución de 1 g de compuesto III en 50 cm<sup>3</sup> de propanol normal anhidro y se añaden muy lentamente 5 g de sodio en trozos. La cale-  
30

- 5- 256861



facción se mantiene durante una media hora. Después de enfriar, se acidifica a pH 6 por adición de ácido acético, después se arrastra el propanol con vapor de agua. El compuesto IV precipita. Se aspira a la trompa, se lava con agua y se seca obteniendo 0,978 g (es decir, el 97%) de un producto que funde a 170°. Es utilizable sin otra purificación para la fase siguiente de la síntesis.

Para el análisis, se le recristaliza en metanol y en acetato de etilo, F. 179°,  $n_D^{20} = -46^\circ$  ( $c = 0,5\%$ , piridina). El compuesto es soluble en los alcoholes metilic y etílico, acetona y acetato de etilo.

Análisis:  $C_{29}H_{42}O_6 = 450,6$

Calculado:	C%	69,30	H%	9,40
Encontrado:		69,5		9,3

c) 11 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihidroxi 16 $\alpha$ -metil pregnano 3,20-diona,

I R =  $\begin{array}{l} \text{H} \\ \text{---} \end{array}$   
 $\text{---} \text{OH}$

0,978 g de compuesto IV se calientan a 80° durante dos horas y media en 10 cm<sup>3</sup> de ácido acético al 80%. Se enfría y se vierte en 100 cm<sup>3</sup> de agua y de hielo. El compuesto I precipita, se aspira a la trompa, se lava con agua y se seca para recoger 0,600 g (es decir, el 75%) de producto, F. 188°. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen 0,480 g de compuesto I, F. 198°, idéntico en todos sus aspectos al producto descrito en la solicitud de patente nº 255.202 del 22 de enero de 1.960, titulada: "Procedimiento de preparación de pregnano-dionas sustituidas".

-6- 256861



Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 27 de Marzo de 1.959, bajo el número PV. 790.688, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1<sup>o</sup>. - Un procedimiento de preparación de la 11<sup>o</sup>, 17<sup>o</sup>-dihidroxi 16<sup>o</sup>-metil pregnano 3,20-diona caracterizado porque la 17<sup>o</sup>-hidroxi 16<sup>o</sup>-metil pregnano 3,11,20-triona se transforma por procedimientos conocidos en el 3,20-bis cetol correspondiente, en el que se reduce seguidamente el grupo cetónico en posición 11 a alcohol orientado en  $\alpha$  y se obtiene, por hidrólisis en medio ácido de los cetales en 3,20, la 11<sup>o</sup>, 17<sup>o</sup>-dihidroxi 16<sup>o</sup>-metil pregnano 3,20-diona buscada.

2<sup>o</sup>. - Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se protegen las funciones cetónicas en posición 3 y 20 de la 17<sup>o</sup>-hidroxi 16<sup>o</sup>-metil pregnano 3,11,20-triona por transformación en etileno-cetales.

3<sup>o</sup>. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se efectúa la reducción del grupo cetónico en 11 por medio del sodio en un alcohol como el propanol normal.

4<sup>o</sup>. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la hidrólisis del bis-

256861



etileno cetil reducido se efectúa por calefacción en ácido acético.

5<sup>a</sup>.- Un procedimiento de preparación de pregnandionas sustituidas.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en dibujo que se acompaña, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

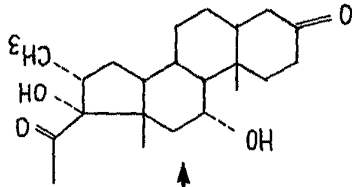
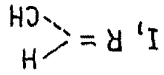
10

Madrid, - 8 JUN. 1960

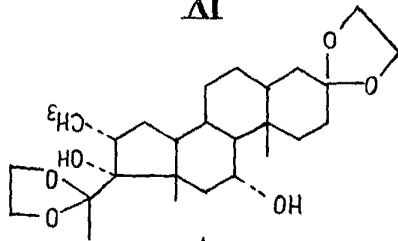
P.A. 7

*[Handwritten signature]*

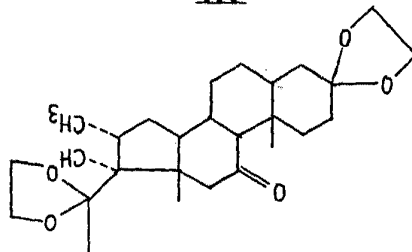
*Handwritten signature*



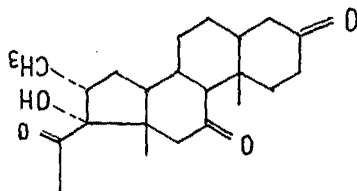
VI



III



II



256864



I/I