



P.- 19.077

n- 390 E

256862

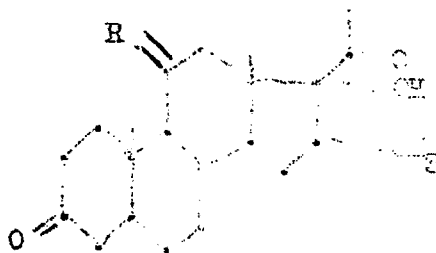
256869

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

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, 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 sustituidas" del 22 de enero de 1960, la sociedad solicitante ha descrito un procedimiento de preparación de pregnano-dionas de fórmula general I:



5

10

I



256862

en la que R = $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$ ó bien = 0.

Las etapas principales del citado procedimiento se resumen por la condensación de la Δ^{16} -pregneno-3,11,20-triona con el diazometano, termolisis de la pirazolina obtenida, formación del dicetal en 3,20 de la 16-metil- Δ^{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 α , 17 α -epoxi-16 β -metil-pregnano-3,11,20-triona por el litio en presencia de una amina alifática.

Por escisión ácida del dicetal 16 α -metil 17 α -hidroxilado obtenido, se llega a la 11 α , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregnano-3,20-diona que se puede oxidar a la 17 α -hidroxi-16 α -metil-pregnano-3,11,20-triona.

El presente invento se propone proporcionar un procedimiento muy económico de preparación de la 11 α , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregnano-3,20-diona, I, con R = $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$. Otros objetos se deducirán de la descripción que sigue.

De acuerdo con el invento, la síntesis del compuesto I, siendo R = $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$ se efectúa partiendo de una 3 α -aciloxi-16 α , 17 α -epoxi-20-etilendioxi-16 β -metil-pregnano-11-ona por medio de reacciones cuyo encadenamiento figura en el esquema adjunto.

La serie de reacciones se efectúa de la manera que sigue:

Una 3 α -aciloxi-16 α , 17 α -epoxi-20-etilendioxi-16 β -metil-pregnano-11-ona se somete a la acción del litio en presencia de metilamina, lo cual produce, por apertura del epóxido en 16,17 con inversión estérica, reducción concomitante de la función cetónica en 11 y saponificación en 3, un compuesto trihidroxilado, el 20-etilendioxi-16 α -metil-pregnano-3 α , 11 α , 17 α -triol, III, con rendimientos prácticamente cuantitativos gracias a la presencia de la metilamina. La hidrólisis en medio ácido del



triol III conduce a la 3 α ,11 α ,17 α -trihidroxi-16 α -metil-
 pregnano-20-ona, IV, que se hace reaccionar con un agente oxi-
 dante selectivo, tal como la N-bromo succinimida, de manera
 que se convierta el hidroxilo en 3 en grupo cetónico, obtenien-
 5 do así la 11 α ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregnano-3,20-diona
 buscada. El invento se extiende naturalmente a los productos in-
 termedios utilizados en el presente procedimiento para la prepa-
 ración de la 11 α ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-pregnano-3,20-dio-
 na, a saber, el 20-etilendioxi-16 α -metil-pregnano-3 α ,11 α ,
 10 17 α -triol y la 3 α ,11 α ,17 α -trihidroxi-16 α -metil-pregna-
 no-20-ona.

Como materia prima del procedimiento anterior, se emplea
 cómodamente la 3 α -acetoxi-16 α ,17 α -epoxi-20-etilendioxi-16
 metil-pregnano-11-ona, II, que se obtiene fácilmente mediante
 15 una técnica descrita por la sociedad solicitante en su solici-
 tud de Patente nº 254.774, del 5 de Enero de 1.960, que consis-
 te en hacer reaccionar el ácido perftálico sobre el cetal etilé-
 nico en 20 de la 3 α -acetoxi-16-metil- \triangle^{16} -pregneno-11,20-
 diona.

20 El ejemplo siguiente aclara el invento aunque sin limi-
 tarlo.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo: Preparación de la 11 α ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-
pregnano-3,20-diona, I, R =

$$\begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$$

25 a) 20-etilendioxi-16 α -metil-pregnano-3 α ,11 α ,17 α -triol III

Se introducen a -20°, con agitación y en atmósfera de ni-
 trógeno, 0,5 g de litio en una mezcla de 2 g de 3 α -acetoxi-16 α ,
 17 α -epoxi-20-etilendioxi-pregnano-11-ona, II, y 60 cm³ de metil-
 amina. El esteroide II se obtiene partiendo de la 3 α -acetoxi-16-
 30 metil- \triangle^{16} -pregneno-11,20-diona por la acción del ácido perftá-



256862

lico sobre el correspondiente catal ecilénico en 20. La mezcla reacionante se agita a -20° durante 5 horas, a continuación se le añade 1 g de cloruro, amónico. Se destila la metilamina, el residuo se recoge en 400 cm^3 de agua, se neutraliza en pH 7 por adición de ácido acético y se extrae con éter. Los extractos se lavan con agua por medio de una disolución de bicarbonato sódico, después nuevamente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se destila a sequedad. Rendimiento: 1,76 g (es decir, el 97 %) de producto que funde a $235-240^{\circ}$. El compuesto III obtenido se utiliza sin otra purificación para la fase siguiente de la síntesis. Para el análisis, se cristaliza en éter isopropílico y en metanol F = $247 - 250^{\circ}$, F lenta = 240° con sublimación. Es muy ligeramente soluble en agua y soluble en éter.

Análisis: $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5 = 408,56$

15	Calculado:	C% 70,55	H% 9,87	O% 19,58
	Encontrado:	70,3	9,8	20,3

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

b) 3 α , 11 α , 17 β -trihidroxi-16 α -metil-pregnano-20-ona, IV

1,75 g del compuesto III bruto, F = $235 - 240^{\circ}$, se calientan a 80° en atmósfera de nitrógeno con $17,5 \text{ cm}^3$ de ácido acético al 80%. Después de hora y media de calefacción, se vierte en una mezcla de 100 g de hielo, 150 cm^3 de agua y 25 cm^3 de lejía de soda. El compuesto IV precipita, se extrae con éter, se lavan los extractos con agua, se secan y se destila a sequedad recogiendo 1,52 g de producto (es decir, el 98 %) que funde a $195 - 199^{\circ}$. Por cristalización en éter isopropílico, se obtiene con un rendimiento del 84 % un producto F = $210 - 211^{\circ}$, F lenta = $172,5 - 175^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = + 33^{\circ}$, 8 (c = 1 %, etanol). Una recristalización en acetato de etilo y acetona no hace variar más el punto de fusión. El nuevo producto es muy poco soluble en agua

256869



y poco soluble en eter isopropilico, acetona, benceno y cloroformo, soluble en alcohol y acetato de etilo.

Análisis: $C_{22}H_{36}O_4 = 364,51$

Calculado: C% 72,49 H% 9,96

Encontrado: 72,4 9,9

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

o) 11^o, 17^o -dihidroxi-16^o -etil-pregnano-3,20-diona, I, R =
OH

0,5 g del compuesto IV se ponen en suspensión en 10 cm³ de acetona acuosa al 33% de agua y, después de enfriar a + 2°, se añaden 0,58 g de N-bromosuccinimida. La mezcla reaccionante se agita una media hora a + 2°, el producto se disuelve y la solución se vuelve anaranjada. Después de abandonarla una hora y media a + 2°, se añaden 3 gotas de una solución acuosa saturada de bisulfito sódico hasta decoloración de la solución. Se destila la acetona en vacío, el residuo se recoge en 5 cm³ de agua enfriada y se aspira a la trompa el compuesto I que se lava con agua y se seca. Rendimiento: 0,465 g (es decir, el 94%) de producto que funde a 192°. Se purifica por recristalización en acetato de etilo y se obtienen 0,370 g de producto que funde a 198°, idéntico en todos sus aspectos al producto descrito en la solicitud de patente nº 255.202, del 22 de enero de 1960, titulada: " Procedimiento de preparación de pregnano-dionas sustituidas ".

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 27 de Marzo de 1.959, con el número PV. 790.689, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

12.- Un procedimiento de preparación de la 11 α , 17 α -di-
hidroxi-16 α -metil-pregnano-3,20-diona, caracterizado porque se
somete una 3 α -aciloxi-16 α , 17 α -epoxi-20-etilendioxi-16 β -me-
10 til-pregnano-11-ona a la acción del litio en presencia de metila-
mina, obteniendo, por apertura del epóxido 16,17 con inversión es-
térica, reducción concomitante de la cetona y saponificación del
grupo aciloxi, el 20-etilendioxi-16 α -metil-pregnano-3 α , 11 α ,
17 α -triol, y se transforma éste por hidrólisis ácida en el co-
15 rrespondiente compuesto 20-cetónico, del que se oxida selectiva-
mente el grupo alcohol en 3 y se obtiene la 11 α , 17 α -dihidro-
xi-16 α -metil-pregnano-3,20-diona buscada.

22.- Un procedimiento según el punto 1 caracterizado por-
que se emplea como materia prima la 3 α -acetoxi-16 α , 17 α -epoxi-
20 20-etilendioxi-16 β -metil-pregnano-11-ona.

32.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracte-
rizado porque la reducción con litio en presencia de metilamina se
realiza a una temperatura comprendida entre -6° y -40°.

42.- Un procedimiento según los puntos anteriores, caracte-
25 rizado porque se efectúa la oxidación selectiva del alcohol en 3
por medio de la N-bromosuccinimida.

52.- Un procedimiento de preparación de pregnano-dionas sus-
tituidas.

256869



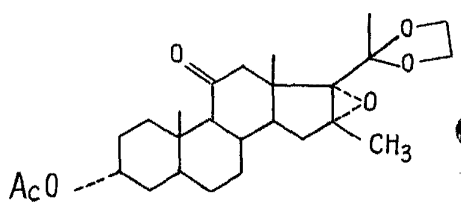
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede re-
presentado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se
han especificado.

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

Madrid, 26 de Mayo de 1930

P.A.

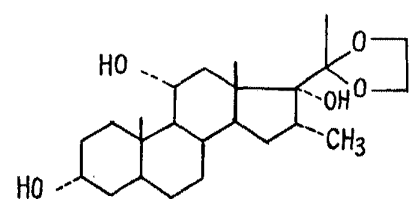
Arta



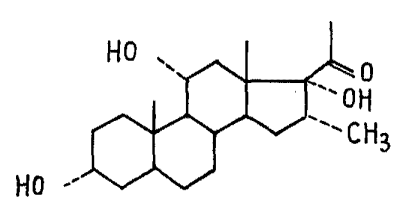
956862



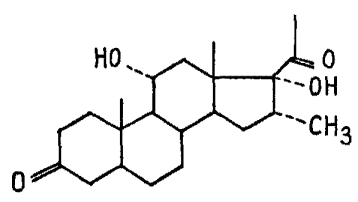
II



III



IV



I, R = $\begin{matrix} H \\ | \\ CH \end{matrix}$

Handwritten signature or initials.