

5 ABR 1965

314904

P.- 29.595

S 3962-f. 9573
227/6/Km



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 3 de Julio de 1965, con el número 314.904

en

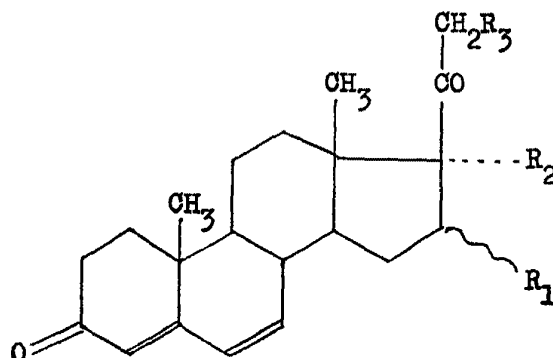
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SPOFA SDRUŽENÍ PONDNIKU PROZDRAVOTNICKOU VÝROBU,
entidad checoeslovaca, establecida en Husinecká 11^a, Praga-
Žižkov, Checoslovaquia, por:

"UN METODO PARA PREPARAR DERIVADOS INSATURADOS DE LA SERIE DEL
PREGNANO"

El invento se refiere a un método para preparar derivados
insaturados de la serie del pregnano de la fórmula general I:



I

5

10

314904



en la que R_1 representa hidrógeno, alfa metilo o beta metilo, o metileno, R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo aciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo estar presente en la posición 16,17 un doble enlace más.

5 La introducción del doble enlace en la posición 6,7 es una operación de síntesis muy importante para obtener derivados terapéuticamente valiosos del 3-ceto Delta ^{4,6}-pregnadienc.

Hasta ahora, todos los métodos utilizables para la preparación de compuestos con la agrupación 3-ceto Delta ^{4,6}-dieno, parten de los correspondientes compuestos Delta ⁴-3-ceto pregnano, introduciéndose el doble enlace en la posición 6,7 por métodos directos o indirectos. Entre los métodos directos se considera la deshidrogenación por quinonas sustituidas, por ejemplo por cloranilo (J.Am.Chem.Soc. 79, 1257,-1957-, idem 82, 4293, -1960-),
15 o por 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en presencia de cloruro de hidrógeno (Chemistry and Industry 1962, 211), o por cloranilo bajo catálisis ácida, utilizando los 3-enolacetatos de Delta ⁴-3-cetonas (3-aciloxi-Delta ^{3,5}-pregnadienos), como sustancias de partida. La desventaja común de estos métodos es la
20 circunstancia de que el reaccionante que no ha reaccionado (es decir, la quinona correspondiente) y sus productos de reacción (especialmente la hidroquinona sustituida correspondiente) deben ser separados laboriosamente desde la mezcla de reacción. Lo más oportuno es aquí la extracción en solución diluida de
25 los hidróxidos de metal alcalino, lo cual sin embargo, con sustancias lábiles frente a los álcalis (por ejemplo esterres) origina su descomposición parcial, y por esto, la disminución de rendimiento del producto deseado. Los métodos indirectos consisten en la introducción de bromo en la posición 6, y la diso-
30 ciación de bromuro de hidrógeno por collidina simétrica. La

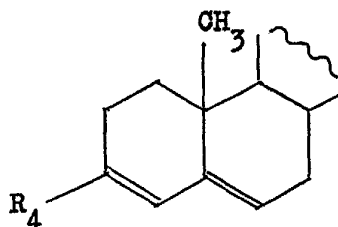
314904



bromación en la posición 6 se puede efectuar directamente, por la denominada bromación alílica, con N-bromo succinimida o por N-bromoamidas análogas, o por conversión de la Delta⁴-3-cetona en el 3-enol éter y adición de ácido hipobromoso, formado directamente en la mezcla de reacción (J. Am. Chem. Soc. 81, 3485, 3712, -1959-). Los métodos indirectos aquí citados son no obstante poco efectivos en cuanto al rendimiento.

Se ha encontrado que se pueden evitar las desventajas de los métodos existentes con el método de preparar derivados insaturados de la serie del pregnano de acuerdo con el presente invento, cuya esencia estriba en que un 3-aciloxi-Delta^{3,5}pregnadieno sustituido de la fórmula general parcial II:

15



II

en la que R₄ representa un grupo aciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, es halogenado, el producto de adición formado es hidrolizado, y la 6 beta-halógeno-Delta⁴-3-cetona obtenida es deshidrohalogenada.

La halogenación se lleva a cabo convenientemente por adición de cloro o bromo elementales en un medio de un disolvente orgánico inerte, tal como hidrocarburos alifáticos halogenados de 1 a 2 átomos de carbono, preferiblemente diclorometano, cloroformo, o dicloroetano. Como medio pueden servir también ácidos monocarboxílicos anhídros de 2 a 3 átomos de carbono, preferiblemente ácido acético glacial, o una mezcla de cualquiera de dichos áci-



dos con hidrocarburos alifáticos halogenados de 1 a 2 átomos de carbono, eventualmente con la adición de una sal de metal alcalino del ácido empleado.

La halogenación se puede realizar también en presencia de 5 aminas terciarias alifáticas o heterocíclicas, a una temperatura de -30°C a $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a temperaturas desde 0°C a 20°C . Para la hidrólisis del producto de adición halogenado, que tiene lugar a temperaturas de 15 a 25°C , se puede utilizar agua.

10 La deshidrohalogenación de la 6 beta-halógeno-Delta⁴-3-cetona se efectúa preferiblemente en un medio de dimetilformamida, en presencia de carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, preferiblemente con carbonato de litio o de calcio, eventualmente en presencia de una mezcla de carbonato y haluro de 15 litio, cuyo halógeno se corresponde con el halógeno disociado, a temperaturas desde 20°C hasta la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Los enolésteres de partida (3-aciloxi-Delta^{3,5}-dienos) se preparan a partir de las correspondientes Delta⁴-3-cetonas por 20 métodos conocidos, usualmente por acción del anhídrido de un ácido graso con 1-6 átomos de carbono bajo catalisis ácida (J. Am. Chem. Soc. 76, 747, -1954-). Especialmente ventajoso es el hecho de que paralelamente con la reacción de enolacilación tienen lugar también algunos otros cambios deseados en otros 25 sustituyentes, por ejemplo acilación del 17 alfa-hidroxilo, acetólisis del 16 beta-metil-16alfa-17 alfa-epóxido en el derivado 16-metileno- 17 alfa-aciloxi, enolacilación del grupo 20-ceto con formación del derivado 20-acil-oxi-delta¹⁷⁽²⁰⁾, y similares, o por el contrario, dichos cambios en la molécula están acompa- 30 ñados espontáneamente por la enolacilación de la agrupación

314904

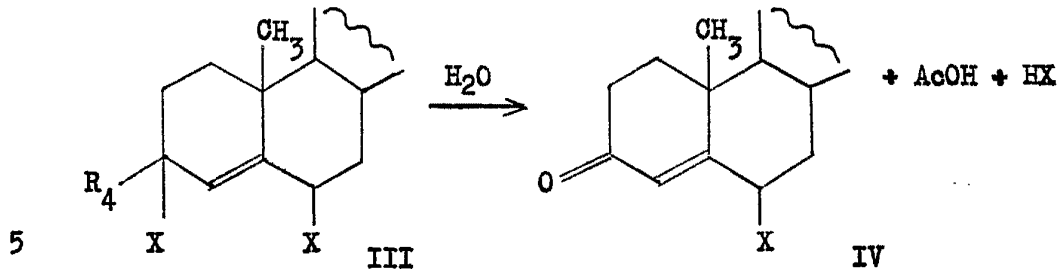


Delta⁴-3-cetónica simultáneamente presente.

En la halogenación, el cloro o el bromo se añaden sucesivamente en cantidad equimolecular en forma elemental o en forma de una solución en cualquiera de los disolventes que sirven como
5 medio de reacción. Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen relativamente amplio, tal como ya se ha mencionado anteriormente, sin embargo en la mayor parte de los casos son suficientes temperaturas desde 0°C hasta 15-20°C. Para evitar la halogenación sustitutiva indeseable en la vecindad
10 del grupo 20-ceto, es útil añadir a la mezcla de reacción un medio que atenúe la acidez del haluro de hidrógeno posiblemente formado, suprimiendo así la catálisis de la reacción indeseable. Entre tales medios se consideran, por ejemplo, acetato de sodio o de potasio, piridina, aminas terciarias, etc. Bajo tales
15 condiciones la adición transcurre selectivamente, de manera que los dobles enlaces menos reactivos no son atacados (por ejemplo el 16-metileno).

Sin embargo, cuando en la molécula están presentes dobles enlaces especialmente reactivos (por ejemplo del tipo enol acila-
20 to), la adición de halógeno se realiza en paralelo, y entonces es necesario un exceso adecuado del halógeno. Esta clase de desarrollo de la reacción se puede utilizar ventajosamente en algunos casos, tal como se demuestra en el ejemplo 9.

El producto de adición principal formado, expresado por la
25 fórmula parcial III:



en la que R_4 representa lo mismo que en la fórmula II, X representa halógeno, y Ac es el radical del ácido disociado en la posición 3 desde el radical R_4 ; en presencia de agua se disocian
 10 espontáneamente HX y el radical acilo, y se convierte en la correspondiente Delta⁴-6 beta-halógeno-3-cetona (IV). Ya que para el aislamiento del producto desde la mezcla de reacción después de la adición de halógeno se utiliza una extracción con agitación con una fase acuosa o una dilución con agua, la hidrólisis
 15 tiene lugar inmediatamente, y se aísla la halocetona insaturada (IV) en un grado de pureza enteramente suficiente para la siguiente deshidrohalogenación. Desde luego, la halocetona se puede preparar también en estado puro; sin embargo, para realizar el método del invento, se puede utilizar directamente el produc-
 20 to bruto de reacción, con lo que se evitan las pérdidas debidas a la purificación, y se simplifica el proceso de elaboración.

La reacción de deshidrohalogenación en la siguiente operación se efectúa preferiblemente en un medio de dimetilformamida, y para combinar el haluro de hidrógeno disociado sirven los carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos. Un agente apropiado es por ejemplo el carbonato de calcio o de litio precipitado, resultando ser ventajosa una adición de haluro de litio, cuyo halógeno es idéntico al halógeno disociado de la molécula esteroide. La reacción de deshidrohalogenación tiene lugar ya a
 30 la temperatura normal, e incluso sin la presencia de dichos car-

314904



bonatos. Para alcanzar una reacción completa y un desarrollo su-
ficientemente rápido, es no obstante recomendable operar a tem-
peraturas elevadas, hasta la temperatura del punto de ebullición
de la mezcla de reacción. La reacción es altamente selectiva, y
5 en ella no son atacados los grupos funcionales usualmente pre-
sentes en la molécula, excepto los halógenos reactivos, tal como
es el caso por ejemplo con la agrupación de alfa-halo cetonas.
En tal caso, ésta pasa a su disociación simultánea. La utiliza-
ción sintética de esta reacción secundaria está descrita en el
10 ejemplo 9.

Con el fin de explicar con más detalle el desarrollo del
método de acuerdo con el invento, se citan más abajo un cierto
número de ejemplos, sin limitar con ellos el alcance del inven-
to.

15

EJEMPLOS:

1. 6 beta-cloro-17 alfa-acetoxi progesterona

Una solución de 4,14 g. de 3,17 alfa-diacetoxi-Delta^{3,5}-
pregnadieno-20-ona en una mezcla de 25 ml. de diclorometano, 25
20 ml. de ácido acético glacial y 1 ml. de piridina, es enfriada a
0° C, y se añade en el curso de 30 minutos una solución de 0,8
g. de cloro en 8 ml. de diclorometano. La mezcla de reacción es
extraída por agitación sucesivamente con agua, con solución al
3 % de bicarbonato de potasio, y nuevamente con agua, la capa
25 orgánica es secada con sulfato de magnesio anhidro y el disol-
vente es separado por destilación. El residuo bruto de evapora-
ción es sometido a deshidrohalogenación de acuerdo con el ejem-
plo 3.

Si se desea aislar el derivado 6 beta-cloro puro, el resi-
30 duo de evaporación es recristalizado a partir de éter-pentano,



con lo que se obtiene un producto con p. de f. 220-222° C, α / D^{20}
 $= -10^{\circ}$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 239 \text{ nm}$ ($\log \xi = 4,17$), idéntico a la sustancia
 descrita en la bibliografía.

5 2. 6 beta-bromo-17 alfa-acetoxi progesterona

Una solución de 4,14 g. de 3,17 alfa-diacetoxi-Delta^{3,5}-
 pregnadieno-20-ona en 20 ml. de cloroformo, es agitada, con en-
 friamiento con agua, se añade a gotas en el curso de 15 minutos
 una solución de 1,61 g. de bromo en 10 ml. de ácido acético gla-
 10 cial. Después que el bromo ha sido decolorado, la mezcla de
 reacción es diluída con 20 ml. de cloroformo y es extraída por
 agitación sucesivamente con agua, con solución al 3 % de bicar-
 bonato de potasio, y nuevamente con agua hasta dar reacción neu-
 tra, la capa orgánica es secada y el cloroformo es separado por
 15 destilación. El residuo de evaporación puede ser utilizado di-
 rectamente para la reacción de deshidrobromación o, cuando se
 desea el producto puro, éste es cristalizado a partir de éter-
 pentano. Se obtiene un producto con p. de f. 178-180° C, α / D^{20}
 $= \pm 0^{\circ}$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 247 \text{ nm}$ ($\log \xi = 4,14$), en conformidad con los
 20 datos de la bibliografía.

3. 17 alfa-acetoxi-6-dehidro progesterona

a/ En la solución de 3,6 g. de 6 beta-cloro-17 alfa-acetoxi
 progesterona (del ejemplo 1) en 25 ml. de dimetilformamida, se
 25 ponen en suspensión 1 g. de cloruro de litio y 1 g. de carbonato
 de litio, y la mezcla es hervida durante 3 horas bajo reflujo.
 Al enfriar, las sales inorgánicas se separan por filtración, y el
 disolvente es separado por destilación en vacío, hasta que se
 observa la formación de los primeros cristales. Después de en-
 30 friar, el producto eliminado es filtrado en vacío, y las aguas

314904



madres son diluídas con agua. Por recristalización a partir de metanol de la primera porción cristalina y del precipitado de la segunda porción, se obtienen 2,56 g. (78 %) de un producto que tiene p. de f. 220-221° C, $[\alpha]_D^{20} = +32$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 283 \text{ nm}$ (log $\epsilon = 4,41$), en conformidad con un producto preparado por otro método. Al realizar la misma reacción bajo condiciones estrictamente idénticas con el producto bruto de reacción del ejemplo 1, se obtienen 2,81 g. (76 %) del compuesto deseado con las constantes antes citadas.

10 b/ El residuo bruto de evaporación del derivado bromado del ejemplo 2 es disuelto en 25 ml. de dimetilformamida, y es dejado reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Tal como se demuestra por cromatografía en capa delgada, una parte considerable de la sustancia de partida es convertida bajo dichas condiciones en el producto deseado. La reacción es completada añadiendo a la mezcla de reacción 1,2 g. de bromuro de litio y 1,2 g. de carbonato de litio, y calentándola durante 2 horas en un baño de agua en ebullición. El tratamiento posterior es el mismo que en el ejemplo 3a. El proceso de preparación que parte de 6 beta-bromo-17 alfa-acetoxi progesterona pura es análogo.

4. 6 beta-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi progesterona

Una solución de 2,5 g. de 3,17 alfa-diacetoxi-16-metileno-25 Delta^{3,5}-pregnadieno-20-ona en 15 ml. de cloroformo es mezclada con 3 ml. de ácido acético glacial y 2 ml. de trietilamina, y es enfriada a 0° C. A la mezcla de reacción se añade a gotas lentamente una solución de 0,456 g. de cloro en 9 ml. de ácido acético glacial. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción es concentrada en vacío, el residuo es diluído con 15 ml. de ácido



acético glacial y 10 ml. de agua añadidos a gotas. Cristaliza durante la noche un producto bruto, y es recrystalizado a partir de éter, con lo que se obtiene una sustancia pura con p. de f. 144-146° C, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 240 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,16$) de análisis elemental acorde, hasta ahora no descrita en la bibliografía.

5. 6 beta-bromo-16-metileno-17 alfa-acetoxi progesterona

Análogamente al ejemplo 4, con la única diferencia de utilizar una solución de 1,03 g. de bromo en 8 ml. de ácido acético glacial, se obtiene, después de una cristalización a partir de éter, la sustancia deseada con p. de f. 148-149° C (descomposición), $\lambda_{\text{max}}^{\text{Et OH}} = 248 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,17$) y con un análisis elemental acorde, hasta ahora no descrita en la bibliografía.

15 6. 16-metileno-6-dehidro-17 alfa-acetoxi progesterona

a/ Utilizando el método del ejemplo 3a, se prepara a partir de 6 beta-cloro-16-metileno-17 alfa-acetoxi progesterona la sustancia deseada con p. de f. 230-233° C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -132^{\circ} \text{ C}$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 283 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,50$), idéntica a una muestra original.

20 b/ El derivado bromado de partida es preparado por bromación de una solución de 50 g. de 3,17 alfa-diacetoxi-16-metileno-Delta^{3,5}-pregnadieno-20-ona en 300 ml. de cloroformo, 40 ml. de trietilamina y 60 ml. de ácido acético glacial, por acción de 20,6 g. de bromo en 100 ml. de ácido acético glacial a una temperatura de 0° C, y tratamiento posterior como en los ejemplos 1 y 2. El residuo bruto de evaporación de la mezcla de reacción, que retiene todavía aproximadamente 50 g. de cloroformo, es disuelto en 250 ml. de dimetilformamida, se añaden 16 g. de carbonato de calcio en polvo anhidro, y se completa hasta la señal de 25 450 ml. con dimetilformamida. La mezcla es calentada en atmósfera 30

314904



de nitrógeno hasta ebullición y es destilada hasta que la temperatura llega al punto de ebullición de la dimetil formamida pura (146° C). A esta temperatura, ésta es hecha hervir durante otra hora, es dejada enfriarse, el carbonato de calcio eliminado es separado por filtración, y el disolvente es separado por destilación en vacío hasta que los primeros cristales comienzan a separarse. Después de enfriar los cristales del primer producto, y por concentración de las aguas madres, se obtiene el segundo producto. Las aguas madres remanentes dan, por precipitación con 5 veces su volumen de agua, el tercer producto impuro. Por recristalización de las porciones individuales a partir de acetona, combinada si se necesita con la usual decoloración con adsorbentes, se obtienen 30,8 g. (60 %) de un producto con las constantes correspondientes a las sustancias del ejemplo 6a.

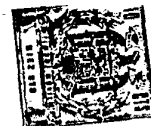
15

7. 16-metileno-6-dehidro-17 alfa-caproiloxi progesterona

a/ La preparación de 3,17 alfa-dicaproiloxi-16-metileno-Delta^{3,5}-pregnadieno-20-ona consiste en calentar 5 g. de 16 beta-metil-16 alfa, 17 alfa-epoxi progesterona en 50 ml. de anhídrido de ácido caproico y 0,025 g. de ácido sulfosalicílico en vacío con gradual separación por destilación de 40 ml. de líquido durante 20 minutos. Al residuo de evaporación se añaden 0,1 ml. de piridina, y se continúa la destilación mientras que el destilado pasa con el vacío de la trompa de agua, a una temperatura hasta de 200° C. El residuo aceitoso es mezclado con 5 ml. de piridina, y el anhídrido sin reaccionar es descompuesto con 50 ml. de agua. La capa aceitosa es extraída en acetato de etilo, y produce por el tratamiento usual 8,0 g. (100 %) del dicaproato puro, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 234 \text{ nm}$ ($\log \xi = 4,28$), que está listo para ser utilizado en la operación subsiguiente.

30

314904



b/ Bromación y deshidrobromación del enol caproato. La solución de 8,0 g. de enol caproato del ejemplo 7a en 80 ml. de ácido propiónico anhidro y 5 g. de propionato de sodio, es enfriada a 0° C, y es bromada con la solución de 2,35 g. de bromo en 15 ml. de ácido propiónico. Después de que el bromo es decolorado, la mezcla de reacción es concentrada en vacío, el residuo es diluido con 25 ml. de agua, es extraído en cloroformo, y es tratado de la manera ya descrita. El residuo bruto de evaporación es sometido directamente a deshidrobromación, de acuerdo con el ejemplo 6b, con lo que se obtienen 4,35 g. (67 % referido al epóxido de partida) del producto deseado con p. de f. 143-144° C, $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 283 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,47$) y de análisis elemental acorde. Hasta ahora la sustancia no ha sido descrita en la bibliografía.

15

8. 21-acetoxi-Delta^{4,6}-pregnadieno-17alfa-ol-3,20-diona

Una solución de 9,52 g. de 3,17 alfa, 21-triacetoxi-Delta^{3,5}-pregnadieno-20-ona en 50 ml. de dicloroetano, 10 ml. de ácido acético glacial y 10 ml. de N-etil piperidina, es bromada, análogamente al ejemplo 2, con una solución de 3,25 g. de bromo en 15 ml. de dicloroetano. El residuo bruto de evaporación, obtenido por tratamiento de acuerdo con el ejemplo 2, es calentado con 90 ml. de dimetilformamida y 5 g. de carbonato de calcio en polvo durante 3 horas en un baño de agua en ebullición. Después de enfriar, las sales inorgánicas separadas son filtradas con succión, el filtrado es vertido sobre 450 g. de una mezcla agua-hielo, y el precipitado es separado por filtración con succión. Mientras está todavía húmedo, éste es suspendido en 250 ml. de metanol, es filtrado si es necesario, y en atmósfera de nitrógeno se añade a gotas una solución de metilato de sodio (prepara-

30

314904



da disolviendo 0,30 g. de sodio en 15 ml. de metanol). Después de una permanencia de una hora a la temperatura ambiente, se elimina la alcalinidad por adición de 1 ml. de ácido acético glacial, y el disolvente es evaporado en vacío. El precipitado, 5 desprendido diluyendo el residuo con 30 ml. de agua, es extraído en benceno, es agitado sucesivamente con agua, con solución de bicarbonato de sodio, y nuevamente con agua, y después de eliminar el agua del disolvente es separado por destilación. El residuo de evaporación es disuelto en 80 ml. de piridina, se añaden 10 20 ml. de anhídrido acético, y la solución es dejada reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Vertiendo la mezcla sobre 400 g. de hielo triturado se obtiene un precipitado, el cual por cristalización a partir de metanol produce 6,08 g. (79 %) del producto deseado con p. de f. 218-219° C, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 283 \text{ nm}$ 15 (log $\epsilon = 4,41$) y que está en correspondencia con los datos de la bibliografía.

9. 16-metil Delta^{4,6,16}-pregnadieno-3,20-diona

a/ Enolacetilación de 16 alfa-metil progesterona.

20 Una solución de 6,56 g. de 16 alfa-metil progesterona en 60 ml. de tolueno y 7,5 ml. de anhídrido acético, con adición de 35 mg. de ácido sulfosalicílico, es hervida con reflujo con separación gradual por destilación de los disolventes sobre una columna. Después de 3 horas (35 ml. del destilado) se añaden 25 0,15 ml. de piridina, y los disolventes son separados por destilación en vacío hasta sequedad. El residuo de evaporación es disuelto en 50 ml. de cloroformo, es lavado con agua, con solución de bicarbonato de sodio, y nuevamente con agua hasta una reacción neutra, y la solución en cloroformo, después de ser desprovista 30 de agua y filtrada, es utilizada para la operación subsiguiente.

314904



b/ Bromación y deshidrobromación.

La solución en cloroformo del ejemplo 9a es mezclada con 5 ml. de ácido acético glacial y 3 ml. de trietilamina, y es bromada a 5-10° C con una solución de 3,2 g. de bromo en 10 ml. 5 de ácido acético glacial. La mezcla de reacción, después de haber sido tratada de la manera usual, da un residuo sólido de evaporación que es disuelto en 100 ml. de dimetil formamida, y es deshidrobromada con 1,5 g. de bromuro de litio y 1,5 g. de carbonato de litio, análogamente al ejemplo 6b. Por recristali- 10 zación a partir de metanol de los productos brutos, se obtienen 4,85 g. (75 %) del nuevo producto deseado, hasta ahora no descrito en la bibliografía, con p. de f. 217-218° C, $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}} =$ 251 y 283 nm ($\log \epsilon = 4,23$ y 4,42). Por un proceso análogo con 16 beta-metil progesterona, se ha obtenido el mismo producto con 15 un rendimiento marcadamente inferior, lo cual puede ser debido probablemente a la deshidrobromación en el anillo D, estéricamente desfavorable.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el día 10 de Octubre de 1964, bajo el nº PV 5612-64, 20 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

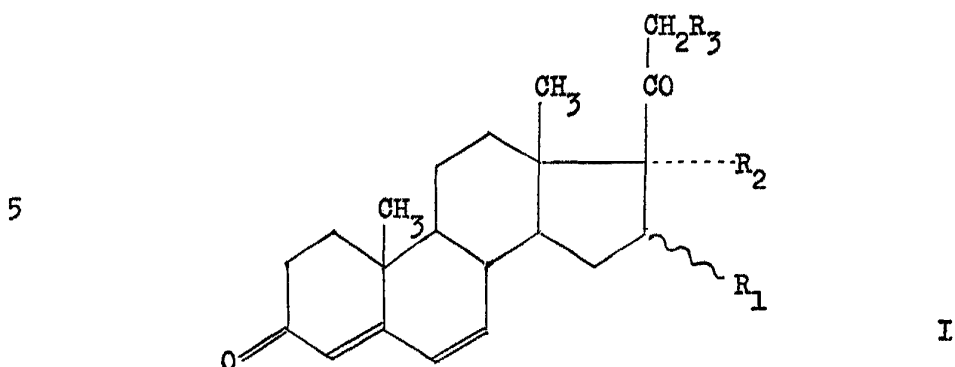
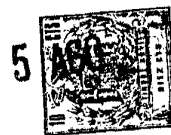
- N O T A -

25

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:

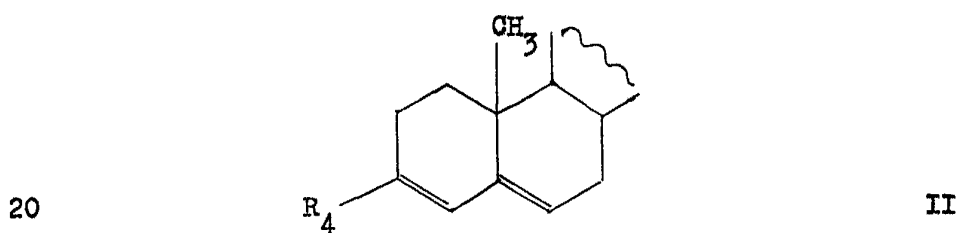
1.- Un método para preparar derivados insaturados de la serie del pregnano que tienen la fórmula general I: 30

314904



10 en la cual R_1 representa hidrógeno, alfa-metilo o beta-metilo o metileno, R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo aciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo estar presente en la posición 16,17 un doble enlace más, caracterizado porque se halogena un 3-aciloxi-Delta^{3,5}-pregnadieno sustituido

15 de la fórmula general parcial II:



en la cual R_4 representa un grupo aciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, se hidroliza el producto de adición formado, y se deshidrohalogena la 6 beta-halógeno-Delta⁴-3-cetona obtenida.

25 2.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado porque la halogenación se realiza por adición de cloro o bromo elementales en un medio de disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo alifático halogenado de 1 a 2 átomos de carbono, preferiblemente diclorometano, cloroformo o dicloroetano.

30 3.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado por-

314904

5



que la halogenación se realiza en un medio de ácidos monocarboxílicos alifáticos anhídros de 2 a 3 átomos de carbono, preferiblemente de ácido acético glacial.

4.- Un método de acuerdo con los puntos 1 y 2, caracterizado porque la halogenación se realiza en un medio de un disolvente orgánico inerte, tal como hidrocarburos alifáticos halogenados de 1 a 2 átomos de carbono, en mezcla con un ácido monocarboxílico alifático anhídros de 2 a 3 átomos de carbono.

5.- Un método de acuerdo con los puntos 1 y 3, caracterizado porque la halogenación se realiza en presencia de una sal de metal alcalino del ácido monocarboxílico alifático de 2 a 3 átomos de carbono.

6.- Un método de acuerdo con los puntos 1, 2 ó 3, caracterizado porque la halogenación se realiza en presencia de aminas terciarias alifáticas o heterocíclicas.

7.- Un método de acuerdo con los puntos 1 a 5, caracterizado porque la halogenación se realiza a temperaturas de -30°C a $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a una temperatura de 15 a 25°C .

8.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado porque la hidrólisis del producto de adición halogenado se realiza con agua a una temperatura de 15 a 25°C .

9.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado porque la deshidrohalogenación de la 6 beta-halógeno-Delta⁴-3-cetona se realiza en un medio de dimetilformamida en presencia de un carbonato de metal alcalino o de un carbonato de metal alcalino-térreo preferiblemente carbonatos de litio o calcio.

10.- Un método de acuerdo con los puntos 1 y 8, caracterizado porque la deshidrohalogenación de la 6 beta-halógeno-Delta⁴-3-cetona se realiza en presencia de una mezcla de carbonato de litio y haluro de litio, cuyo halógeno corresponde al halógeno

314904



separado.

11.- Un método de acuerdo con los puntos 1, 8 y 9, caracterizado porque la deshidrohalogenación se realiza dentro del margen de temperaturas de 20° C. hasta la temperatura del punto de ebullición de la mezcla de reacción.

12.- Un método para preparar derivados insaturados de la serie del pregnano.

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

10 Esta Memoria consta de diez y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

5 AGO 1953

P.A.

[Handwritten signature]
Alfonso Al. El. Alcaz.

A.F.A. *[Handwritten initials]*