

PATENTE DE INVENCION

Your Case Lp. 343.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C 07</u>
SUBCLASE <u>C</u>

366738

Memoria Descriptiva

2.9 SER



sobre:

Procedimiento para preparar una esteroideo-oxazolina 2'-sustituída.

=====

Solicitante. GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en Via Durando 38, 20158 MILAN, Italia.

=====

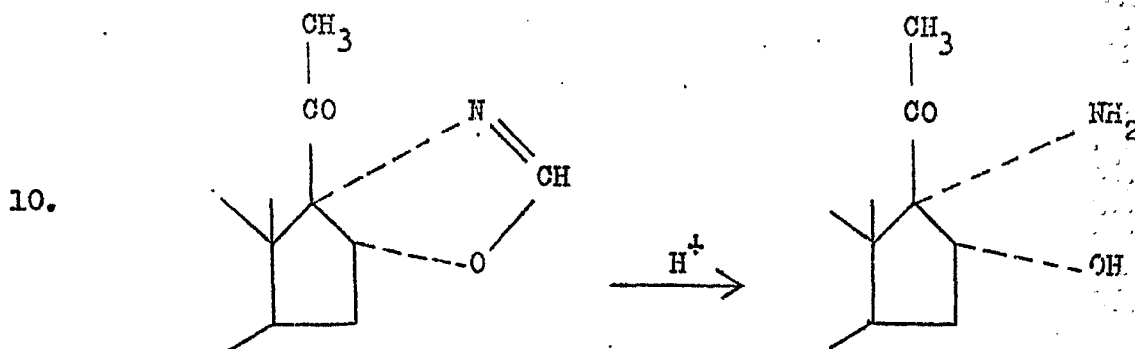
La presente invención se refiere a la síntesis de esteroideo-oxazolinás, y de intermediarios convertibles en dichas clases de esteroides,

Más particularmente, los intermediarios útiles
5. para la preparación de los compuestos finales que aquí

29 SEP. 1950

se describen son 16 α -hidroxi-17 α -aminoesteroides, los cuales son preparados a partir de una esteroideo- $[17\alpha, 16\alpha-d]$ -oxazolína insustituida en la posición 2' mediante hidrólisis con un ácido fuerte, según la siguiente reacción:

5.



15. En la fórmula anterior, solamente se representa el anillo D de la molécula de esteroide, es decir, el anillo ciclopentano. De hecho, la disociación hidrolítica del anillo de oxazolína puede llevarse a cabo sobre cada esteroideo-oxazolína de la estructura parcial anterior, siempre que no esté presente ningún otro grupo que pudiera alterarse por el tratamiento ácido. Preferentemente, la disociación hidrolítica se realiza mediante reflujo de una mezcla de ácido clorhídrico acuoso diluido y un alcohol inferior, por lo que se obtiene el hidrocloruro del 16 α -hidroxi-17 α -aminoesteroide; a partir del cual puede aislarse la amina libre, si se desea, mediante procedimientos convencionales.

20.

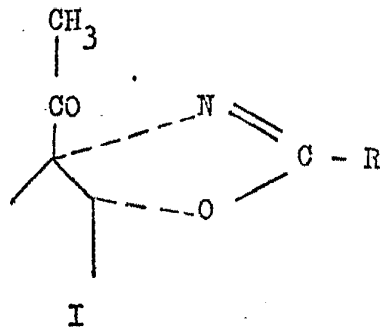
25.

30. Como anteriormente se ha indicado, el 16 α -hidroxi-17 α -aminoesteroide es un compuesto intermediario para otras sustancias, las cuales son los productos finales de la presente invención, y poseen valiosas propiedades farmacológicas. Los productos finales de la invención se encuentran representados por la



fórmula I.

5.



en la que, R representa alquilo inferior.

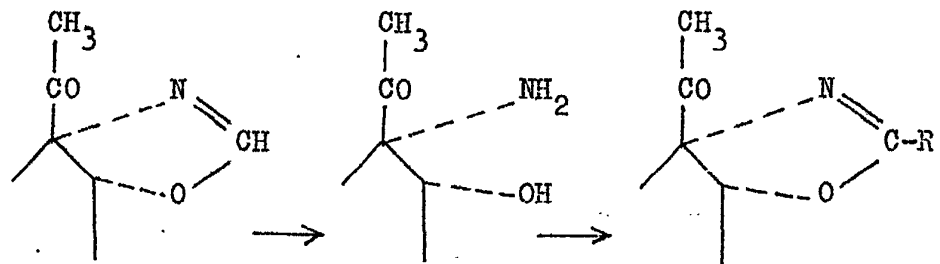
10.

Los compuestos de fórmula I forman el objeto de las patentes británicas 1.077.392 y 1.077.393, en las cuales se describen síntesis diferentes.

15.

Igualmente las esteroideo-oxazolininas de partida útiles para la preparación de los 16 α '-hidroxi-17 α -aminoesteroides intermediarios constituyen el objeto de dichas patentes británicas. Sin embargo, se ha encontrado ahora que las esteroideo-oxazolininas insustituídas en la posición 2' se pueden utilizar convenientemente para la preparación de las esteroideo-oxazolininas sustituidas en la posición 2' por un radical alquilo a través de los 16 α -hidroxi-17 α -aminoesteroides intermediarios, es decir, a través de las siguientes etapas:

20.



25.

Una vez que la primera etapa ha sido realizada como anteriormente se indica, se calienta el hidrocloreuro del 16 α -hidroxi-17 α -aminoesteroides con un anhídrido carboxílico en presencia de una base amínica terciaria, tal como piridina o trietil o trimetila

30.



mina, para dar, en alto rendimiento, la esteroideo-oxazolina 2'-sustituida.

5. Como anteriormente se ha indicado, los compuestos que tienen el anillo D de ciclopentano esteroide condensado como en la fórmula I pueden tener una gran variedad de estructuras en los otros tres anillos del núcleo de esteroide. Aunque en los ejemplos se hace referencia a algunas preparaciones indicativas, pueden prepararse un conjunto de estructuras diferentes. Por ejemplo, uno o más dobles enlaces pueden estar presentes en las posiciones 1,4,6,9(11). Grupos oxigenados, tales como un oxígeno cetónico o un hidroxilo, pueden estar presentes en las posiciones 3 y/o 11. También es posible llevar a cabo las reacciones, anteriormente descritas, sobre esteroides que porten un 9-halógeno sustituyente. Por consiguiente, debe entenderse que los siguientes ejemplos son solamente ilustrativos de la invención y nunca limitativos de la misma.
- 10.
- 15.

20. Como anteriormente se ha indicado, los compuestos aquí descritos muestran valiosas propiedades farmacológicas. Más particularmente, los mismos muestran un grado muy elevado de actividad anti-inflamatoria y progestatinal.

EJEMPLO 1

Preparación del 3-acetato de 3 β ,11 β -dihidroxi-5 α -pregnano-20-ona- $\overline{17\alpha}$,16 α - $\overline{d7}$ -2'-metiloxazolina.

25. A 0,5 g de 3 β ,11 β -dihidroxi-5 α -pregnano-20-ona- $\overline{17\alpha}$,16 α - $\overline{d7}$ -oxazolina se añaden 6,2 ml de metanol y 6,2 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10% y la mezcla se somete a reflujo durante 10 minutos. Se evapora entonces el disolvente, el residuo se recibe repetidamente en etanol y el disolvente se destila cada vez. Al final se disuelve el residuo en etanol y se añade a la
30. solución dietiléter. Pronto se forma un precipitado de hidroclo



29 SEP. 1963

ruro de 17 α -amino-3 β ,11 β ,16 α -trihidroxi-5 α -pregnan-20-ona.
Rendimiento 0,17 g; p.f. 260° con descomposición.

Análisis

	Calculado para C ₂₁ H ₃₅ NO ₄ HCl	C, 62,70 ; H, 9,02
5.	Encontrado	C, 62,55 ; H, 8,89

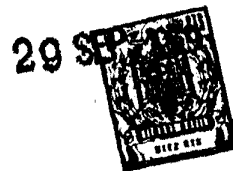
- A 1 g de hidrocioruro de 17 α -amino-3 β ,11 β ,16 α -trihidroxi-5 α -pregnan-20-ona se añaden 5 ml de piridina anhidra y 2 ml de anhídrido acético. La mezcla se deja reaccionar durante 6 horas a temperatura ambiente y entonces se calienta durante 0,5 horas a 60°C, a continuación se vierte en 25 ml de agua y 4 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se recoge el precipitado formado, se recristaliza en metanol y se seca a 80°C in vacuo. Se obtiene una cantidad de 1 g de 3-acetato de 3 β ,11 β -dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona- α -[17 α ,16 α -d γ]-2'-metiloxazolina; p.f. 238-240°C.
- 10.
- 15.

Análisis

	Calculado para C ₂₅ H ₃₇ NO ₅	C, 69,57; H, 8,64; N, 3,24
	Encontrado	C, 69,94; H, 8,56; N, 3,18

EJEMPLO 2

20. Preparación de 3-propionato de 3 β ,11 β -dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona- α -[17 α ,16 α -d γ]-2'-etiloxazolina.
- A 0,20 g de hidrocioruro de 17 α -amino-3 β ,11 β ,16 α -trihidroxi-5 α -pregnan-20-ona, preparado como se describe en el ejemplo 1, se añaden 1 ml de piridina anhidra y 0,4 ml de anhídrido propiónico. La mezcla se mantiene a 95-100°C durante 30 minutos, entonces se vierte en 10 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se recoge el precipitado, se seca a 70°C in vacuo y se recristaliza en metanol, para dar 0,19 g de 3-propionato de 3 β ,11 β -dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona- α -[17 α ,16 α -d γ]-2'-etiloxazolina; p.f. 188-190°C.
- 25.
- 30.



Análisis

Calculado para	$C_{21}H_{41}O_5N$	C, 70,55; H, 8,99
Encontrado		C, 70,00; H, 8,67

EJEMPLO 3

5. Preparación de 3-butirato de 3 β ,11 β -dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona- $\overline{17\alpha,16\alpha-d}$ -2'-propiloxazolina.
- Se hace reaccionar una cantidad de 0,20 g de hidrocloreto de 17 α -amino-3 β ,11 β ,16 α -trihidroxi-5 α -pregnan-20-ona, preparado como se describe en el ejemplo 1, con 0,4 ml de anhídrido butírico en 1 ml de piridina anhidra. Se calienta la mezcla durante 30 minutos a 100°C se deja entonces enfriar y se añade agua. Se extrae el esteroide formado con dicloruro de metileno, se separa la fase orgánica y se lava hasta neutralidad con agua. Finalmente el disolvente se destila y el residuo se recristaliza en metanol.
10. Rendimiento 0,18 g de 3-butirato de 3 β ,11 β -dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona- $\overline{17\alpha,16\alpha-d}$ -2'-propiloxazolina; p.f. 128-131°C.

Análisis

Calculado para	$C_{29}H_{45}NO_5$	C, 71,42; H, 9,30
Encontrado		C, 71,10; H, 9,38

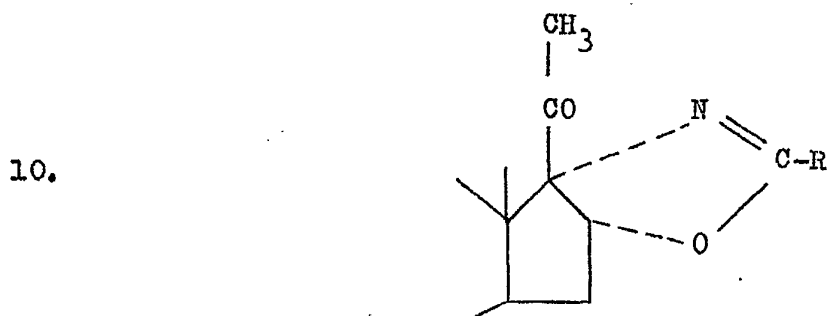
N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Italia con el nº 16029/68 de 3 de Mayo de 1968, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del
- 30.

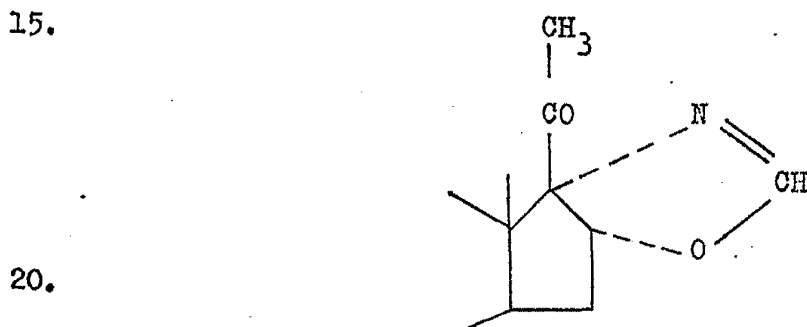


referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA ESTEROIDO-OXAZOLINA 2'-SUSTITUIDA; caracterizándose por lo siguiente:

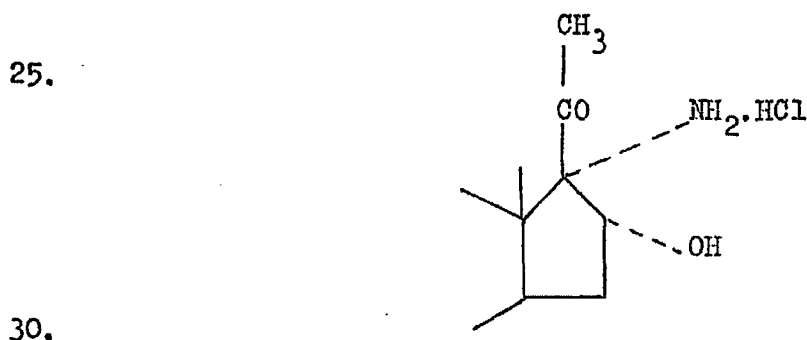
5. 1.- Procedimiento para preparar una esteroideo-oxazolina 2'-sustituida, de fórmula:



en la que R es alquilo inferior, caracterizado porque comprende refluir una esteroideo-oxazolina 2'-insustituida, de fórmula:



con una mezcla de ácido clorhídrico acuoso diluido y un alcohol inferior, y calentar el hidrocloreuro obtenido del 16 α -hidroxi-17 β -aminoesterioido, de fórmula:





con un anhídrido carboxílico, en presencia de una base nitrogenada terciaria.

- 2.- Procedimiento para preparar una esteroideo-oxazolina 2'-sustituída, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 5.

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

29 SEP. 1969

Madrid,

GRUPPO LEPETIT S.p.A.



W. BOMEZ ACEBO Y MOBEY
E. S. Firmador E. Hernández Ruiz