

264425

P.-20.672

475 E



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 28 de Enero de 1961, con el número 264.425

en

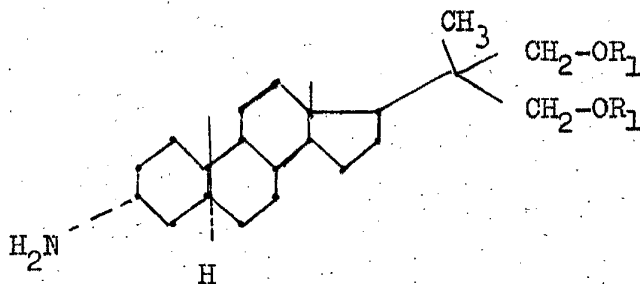
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOETHERAPIE,
entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Inva-
lides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL
BIS-HIDROXIMETILENO PREGNANO".

El presente invento, en cuya realización han parti-
cipado los señores Daniel BERTIN y Antoine LOCATELLI, tiene
por objeto nuevos compuestos derivados de bis-hidroximetile-
no pregnano y, más particularmente, los compuestos de fórmu-
la general I siguiente:





264425

en la cual R_1 representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico o mineral.

Los compuestos del invento se destacan por su actividad vasodilatadora considerable sobre los vasos coronarios.

El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general I, cuya sucesión de reacciones se ilustra por el esquema anejo y en el cual R_1 tiene la significación citada, representando el grupo $\begin{array}{c} \diagup \\ C \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} R_2 \\ R_3 \end{array}$ un alcoholideno o un aralcoholideno. Este procedimiento se caracteriza principalmente por: la formación de la oxima en 3 de un alcoholideno o aralcoholideno 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (III), reducción luego de la oxima (IV) formada por hidrogenación catalítica en alcoholideno o aralcoholideno 3 α -amino 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (V) correspondiente seguida del desbloqueo de los grupos hidroxilos primarios del compuesto V obtenido, con ayuda de un ácido, seguido por una saponificación para eliminar las trazas de los grupos aciloxi formados en el curso del desbloqueo y transformar, llegado el caso, el 3 α -amino 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano resultante (compuesto I, con $R_1 = H$) en diester orgánico o mineral tal como el dinitrato.

En una variante del procedimiento, se desbloquean en primer lugar los hidroxilos primarios del compuesto III y se obtiene el 3-ceto 20,20-bis (hidroximetileno) alopregnano (VI), luego se forma la oxima del 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (VII) que se reduce luego a 3 α -amino 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (compuesto I, con $R_1 = H$).



284425

En los modos de ejecución preferentes de los procedimientos arriba descritos:

- la formación de la oxima se hace por medio del clorhidrato de hidroxilamina en medio piridínico, a una temperatura situada entre 70° y 90° C;

- La reducción se efectúa por el hidrógeno en presencia de óxido de platino en medio acético;

- el desbloqueo se hace por acción de ácido acético acuoso en caliente;

- la saponificación se efectúa por medio de potasa metanólica a temperatura ambiente.

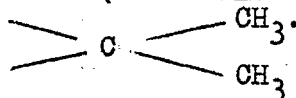
Según otra característica del invento, se llega al compuesto III por la reacción siguiente:

- oxidación del alcohol en 3 de un alcoholideno o aralcoholideno del 3 β -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (II) a alcoholideno o aralcoholideno 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (III).

Un modo ventajoso de ejecución del procedimiento del invento consiste en que:

- La oxidación del compuesto II se hace en medio piridínico a una temperatura situada entre 0 y + 15°C.

En el ejemplo que sigue, el alcoholideno empleado para bloquear el 3 β -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano es el dimetilmetileno:



El invento comprende igualmente a título de productos industriales nuevos los productos intermedios obtenidos en el curso de la preparación de los compuestos de fórmula general I, a saber:

- El alcoholideno o aralcoholideno 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano y especialmente el acetónido del 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (III, R₂=R₃=



284425

CH₃).

-El alcoholideno o aralcoholideno 3-oximido 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano y especialmente el acetónido del 3-oximido 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (IV, con R₂=R₃=CH₃).

-El 3-oximido 20,20 -bis-(hidroximetileno) alopregnano.

-El alcoholideno o aralcoholideno del 3 α-amino 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano y especialmente el acetónido del 3 α-amino 20,20-bis (hidroximetileno) alopregnano (V, con R₂ = R₃ =CH₃).

- El 3 α-amino 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano.

Los ejemplos siguientes ilustran los procedimientos del invento y los productos obtenidos. No presentan ningún carácter limitativo.

Ejemplo 1: Preparación del 3 α-amino 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano

(I, con R₁ = H).

Fase A: Preparación del acetónido del 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano. (III) con R₂ = R₃ = CH₃).

En 28,6 cm³ de piridina, enfriada a una temperatura comprendida entre + 5 y + 10°C por un baño de hielo, se introducen por pequeñas fracciones 2,860 g. de ácido crómico y se deja que vuelva a subir la temperatura. Luego se añade una solución de 2,860 g. del acetónido del 3 β-hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano en 28,6 cm³, de piridina. Se deja luego la mezcla de reacción bajo agitación durante 18 horas a la temperatura ambiente, luego se añaden 17,2 cm³ de metanol para destruir el exceso de oxidante y se continua to-

264425



davía la agitación durante dos horas. El residuo es entonces filtrado al vacío, empastado con piridina y el conjunto vertido luego en 750 cm³. de mezcla de agua y hielo. Después de una hora de reposo, se filtra al vacío y luego se empasta el residuo con agua. Se obtiene el producto que contiene sales de cromo. Este residuo es recogido por 85 cm³. de cloruro de metileno, la solución obtenida es filtrada, secada sobre sulfato de magnesio, adicionada con una pequeña cantidad de alúmina, agitada durante 15 minutos y filtrada sobre una capa de alúmina. El sulfato de magnesio y la alúmina son luego lavados y empastados con cloruro de metileno.

Las soluciones en el cloruro de metileno son reunidas, evaporadas a sequedad bajo presión normal y luego en vacío. Se obtienen 2,540 g. del acetónido del 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (III), o sea un rendimiento de 88-89%. F = 175° C.

Este producto puede ser purificado por disolución en etanol a reflujo y recristalización.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El compuesto de partida (II) ha sido preparado de acuerdo con la técnica descrita en la patente nº. 264.427, por bloqueo de los hidroxilos de los metilenos de 3 /3-hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano, por reacción con una cetona o un aldehído.

Fase B: Preparación del acetónido del 3-oximido 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (IV, con R₂ = R₃ = CH₃).

Se introducen en 80 cm³ de piridina 2,5 g. del compuesto III y 2,5 g. de clorhidrato de hidroxilamina. Se agita la mezcla de reacción bajo nitrógeno, a 80° C. ± 2 durante dos



264425

horas, luego se adiciona con 800 cm³ de mezcla de agua y hielo y se deja en reposo durante una hora. Se filtra luego el residuo al vacío, se lava varias veces con agua y se seca a 100° C.

5 El producto es purificado por empaste con un pequeño volumen de metanol y luego por recristalización en el metanol. Se obtiene 1,861 g. del acetónido del 3-oximido 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (IV), F = 273° C.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Fase C: Preparación del 3 α- amino 20,20 (hidroximetileno) alopregnano (I con R₁ = H)

En un frasco de hidrogenar, se introduce:

Oxido de platino	1,430 g.
ácido acético	57 cm ³

15 Después de veinte minutos aproximadamente de hidrogenación del catalizador, se añade una solución de 1,429 g. del compuesto IV en 171 cm³ de ácido acético. Después de 3 horas aproximadamente de reacción, se purga el aparato con nitrógeno, se filtra al vacío el platino y se lava con ácido acético. Las soluciones acéticas reunidas son concentradas en vacío hasta un volumen del orden de 25 cm³, con ayuda de un baño de agua, a una temperatura inferior a 60° C. Se obtiene una solución del acetónido del 3 α- amino 20,20 bis-(hidroximetileno) alopregnano (V, con R₂ = R₃ = CH₃), la cual es empleada para la operación siguiente.

25 A esta solución acética del compuesto V, se añaden 16 cm³ de agua, se calienta con agitación durante una hora a 80° C ± 2, se filtra y se añaden 50 cm³ de agua. Luego se introduce amoníaco para mantener el valor del pH del medio superior a 8. El precipitado obtenido es filtrado al vacío

30

264425



y empastado varias veces con una solución amoniaca al 10% y luego se trata por 15 cm³ de metanol y 0,75 cm³ de lejía de potasa y se agita durante dos horas a temperatura ambiente con el fin de saponificar los grupos acetilos que han podido formarse en la operación precedente. Se añaden entonces 35 cm³ de mezcla de agua y de hielo y se deja el conjunto en reposo durante una hora. El precipitado es entonces filtrado al vacío, lavado con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado y secado a 60°C. Se obtiene 1,197 g. del 3 α-amino 20,20-bis (hidroximetileno) alopregnano (I.R.₁=H), o sea un rendimiento de 96,3%.

El producto bruto puede ser purificado por recristalización en el etanol y luego en el dioxano y secado de los cristales a 80° C, con un rendimiento de cristalización de 59,5%, $\mu = 268^{\circ}$ C.

Es soluble en caliente en la dimetilformamida, tetrahidrofurano y dioxano, muy poco soluble en etanol, insoluble en agua, eter, acetona, benceno, cloroformo, ácidos y álcalis diluidos acuosos.

Análisis: C₂₃H₄₁O₂N = 363,57

Calculado: C% 75,99 H% 11,37 N% 3,85

Hallado: 75,7 11,3 3,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: Fase A - Preparación del 3-ceto 20,20-bis-
(hidroximetileno) alopregnano (VI).

En 26 cm³ de ácido acético a 80%, se introduce 0,830 g. de compuesto III (R₂ = R₃ = CH₃), se calienta a 80° C y se agita durante una hora. La mezcla de reacción es enfriada luego a una temperatura inferior a 20° C y neutralizada por el amoniaco, luego diluida con agua y dejada en reposo

264425



una hora. El residuo cristalino es entonces filtrado al vacío, lavado con agua y sometido a la saponificación. Se empasta a temperatura ambiente con 8,3 cm³ de metanol y 0,5 cm³ de lejía de potasa, se agita durante dos horas y 30 minutos y se vierte por último en 80 cm³ de una mezcla de agua y de hielo.

Se obtienen 0,722 g. de compuesto VI, o sea un rendimiento de 96,7%.

El producto bruto puede ser purificado por:

10 -Disolución a reflujo y recristalización en dioxano, y luego por filtración al vacío y empaste con el mismo disolvente. $F = 2702.5, /d / \begin{matrix} 20 \\ D \end{matrix} = + 17,8^{\circ}$ ($c = 0,5$ %, dimetilformamida);

15 -Recristalización en dicloroetano o cloruro de metileno; -o por disolución en piridina y reprecipitación con agua.

El producto es soluble en cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano y dimetilformamida, poco soluble en etanol, acetona y benceno, insoluble en agua.

20 Análisis: C H O = 362,53.
23 38 3

Calculado C% 76,2 H% 10,56

Hallado: 75,6 10,5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Fase B - Preparación del 3-oximido 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (VII)

30 Se introducen en 5 cm³ de piridina 0,1 g. del compuesto VI y 0,1 de clorhidrato de hidroxilamina. Se agita la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 80°C + 1 durante dos horas, luego se la vierte en 100 cm³ de una mezcla de agua y hielo y se deja en reposo durante una hora. Se filtra luego el residuo al vacío, se lava con agua y se seca a 80°C. Se obtienen

264425



0,095 g. de compuesto VII, o sea un rendimiento de 91%.

El producto puede ser purificado por recristalización en dioxano. F = 280 - 285° C. Es insoluble en agua, etanol, éter, acetona, benceno y cloroformo.

5 Análisis: $C_{23}H_{39}O_3N = 377,55$

Calculado C% 73,17 H% 10,41 N% 3,71

Hallado: 72,8 10,3 3,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Este producto, sometido a la hidrogenación catalítica, conduce a la formación del compuesto I (con $R_1 = H$).

10 Naturalmente, los presentes ejemplos no limitan en modo alguno el invento. Especialmente, se puede hacer variar la naturaleza de los disolventes, el orden de introducción de los reactivos y las temperaturas de reacciones sin salir para esto del marco del invento.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 1 de Abril de 1960, bajo el número PV. 823.084, se acoge a los beneficios del artículo 51, del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

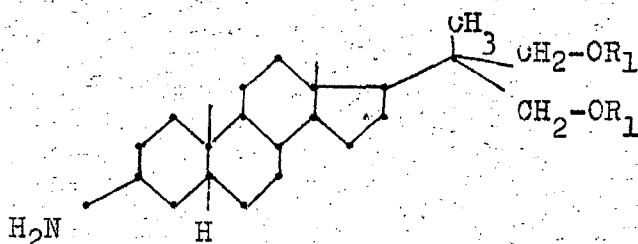
20

- N O T A -

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

1º.- Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general:

30



264425

5

en la cual R_1 representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico o mineral, caracterizado principalmente porque se forma la oxima en 3 de un alcoholideno o aralcoholideno de 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano, se reduce luego esta oxima por hidrogenación catalítica en alcoholideno o aralcoholideno de 3 α -amino 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano, se efectúa el desbloqueo de los grupos hidroxilos primarios del compuesto obtenido con ayuda de un ácido, seguido de una saponificación con el fin de eliminar las trazas de los grupos aciloxi formados en el curso del desbloqueo y se transforma, llegado el caso, el 3 α -amino 20,20-bis (hidroximetileno) alopregnano resultante en diéster orgánico o mineral tal como el dinitrato.

20

2^o.— Un procedimiento según el punto anterior, en el cual se desbloquean en primer lugar los hidroxilos primarios de un alcoholideno o aralcoholideno de 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano y se obtiene el 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano, luego se forma la oxima del 3-ceto 20,20-bis -(hidroximetileno) alopregnano que se reduce luego a 3 α -amino 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano.

25

3^o.— Un procedimiento según los puntos 1 y 2, caracterizado porque la formación de la oxima se hace por medio del clorhidrato de hidroxilamina en medio piridínico, a una tem-

30

264425

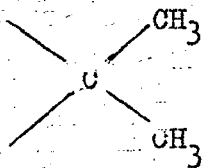


peratura situada entre 70 y 90° C, la reducción se efectúa por el hidrógeno en presencia de óxido de platino en medio acético, el desbloqueo se hace por acción de ácido acético acuoso en caliente y la saponificación se efectúa por medio de potasa metanólica a temperatura ambiente.

4º.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2, caracterizado porque se obtiene un alcoholideno o un aralcoholideno de 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano por oxidación del alcohol en 3 de un alcoholideno o aralcoholideno de 3 β -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano en cetona correspondiente.

5º.- Un procedimiento según el punto 4, caracterizado porque la oxidación se efectúa por acción del ácido crómico en medio piridínico, a una temperatura situada entre 0 y +15°C.

6º.- Un procedimiento según los puntos anteriores caracterizado porque el alcoholideno empleado para bloquear el 3 β -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano es el dimetilmetileno



7º.- Un procedimiento de preparación de derivados del bis-hidroximetileno pregnano.

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

264425



Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, 28 de Mayo 1951

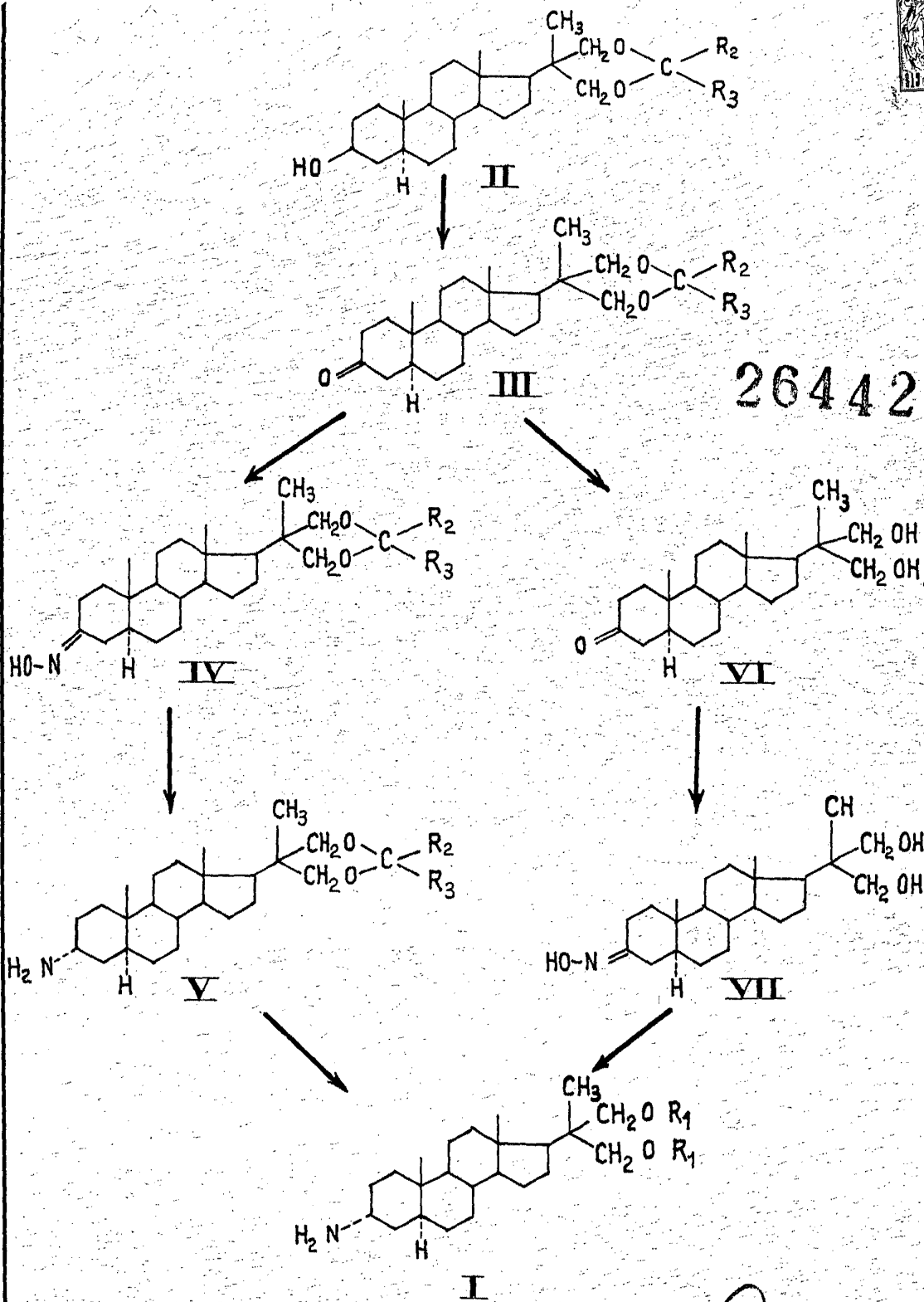
P. A.

[Handwritten signature]

MB/



264425



Arle