



204427  
204427  
P. 20.6537

471 E

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 28 de Enero de 1961, con el Núm. 264.427

en

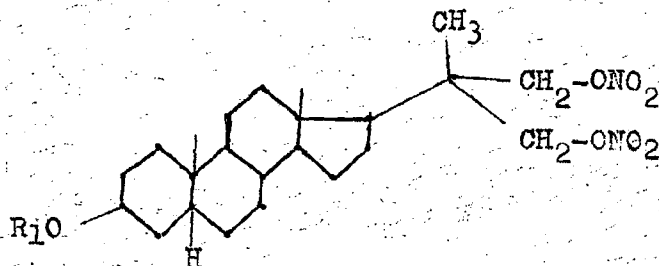
E S P A Ñ A

por VEINTE años

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

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

La presente invención, en cuya realización han  
participado los Sres. Daniel Bertin, Jean Mathieu, Antoine  
Locatelli y Georges Muller, tiene por objeto nuevos com-  
puestos derivados de los bis-hidroximetileno pregnanos y  
5 más particularmente, compuestos de la fórmula general I  
siguiente:



264427



en la cual  $R_1$  representa hidrógeno o un radical acilo. Los compuestos de la invención se señalan por su actividad vasodilatadora sobre los vasos coronarios.

En su solicitud de patente número 264.431 del 28 de Enero de 1961 la sociedad peticionaria ha mostrado ya que compuestos análogos  $5\beta$ -pregnánicos que llevan una función cetónica en 11, tenían una actividad vaso-dilatadora. No se podía esperar que los productos de la invención no sustituidos en posición 11 y que pertenecen a la serie del  $5\alpha$ -pregnano, presenten una actividad similar. Por otra parte, su obtención a partir de moléculas más simples tales como las que se encuentran en las raíces mejicanas que contienen glucósidos esteroides, como por ejemplo la disoscorea, es sencilla y por este hecho, su fabricación es menos costosa que la de los correspondientes compuestos 11-ceto  $5\beta$ -pregnánicos, accesibles principalmente a partir de ácidos biliares.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos nuevos de fórmula general I, cuya serie de reacciones está ilustrada por el esquema anexo en el cual  $R_1$  representa como ya se ha dicho, hidrógeno o un radical acilo, representando  $R_2$  y  $R_3$  el resto de una cetona o aldehído. Este procedimiento se caracteriza principalmente por:

- la nitración de un  $3\beta$ -aciloxi 20,20-bis(hidroximetileno) alopregnano, VIII, que proporciona el dinitrato del  $3\beta$ -aciloxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (I, con  $R_1$ =acilo) que se saponifica llegando el caso, en dinitrato de  $3\beta$ -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (I, con  $R_1$ = H).

264427



En una forma de ejecución del procedimiento anterior la nitración del compuesto VIII se efectúa ventajosamente por acción del ácido nítrico fumante, a una temperatura comprendida entre  $-5^{\circ}$  y  $-15^{\circ}$  C.

5 Según otra característica de la invención se llega al  $3\beta$ -aciloxi 20,20 - bis (hidroximetileno) alopregnano, VIII, por las reacciones siguientes:

- Transformación del  $3\beta$ -aciloxi 20-ceto alopregnano, II, por medio de una reacción de Grignard en 20 - metoxi metileno 20 - hidroximetileno  $3\beta$ -aciloxi alopregnano, III.
- Deshidratación del compuesto III, seguida de condensación del  $3\beta$ -aciloxi 20-formil alopregnano, IV, formado con formol y saponificación simultánea para dar el  $3\beta$ -hidroximetileno 20,20 - bis (hidroximetileno) alopregnano V.
- 15 - Bloqueo de los hidroxilos de los metilenos en 20 del compuesto V por reacción con una cetona o un aldehido tales como acetona, metil-etil-cetona, formol, acetaldehido, benzaldehido, etc., que proporciona al alcoholideno o aralcoholideno del  $3\beta$ -hidroximetileno 20,20 -bis-(hidroximetileno) alopregnano, VI.
- 20 - Protección del alcohol en 3 del compuesto VI por acilación y desbloqueo en posición 20 por acción de los ácidos sobre el derivado alcoholideno o aralcoholideno del  $3\beta$ -aciloxi 20,20-bis- (hidroximetileno) alopregnano, VII,
- 25 formado, lo cual proporciona el  $3\beta$ - aciloxi 20,20 - bis-(hidroximetileno) alopregnano, VIII, buscado.

En un modo de ejecución ventajoso, la invención se caracteriza porque:

- la transformación del compuesto II en el compuesto III, se realiza por reacción del compuesto magnesiano del bromuro de metoxi metilo en el tetrahidrofureno, siendo uti-
- 30



20472734  
lizado cloruro mercurico como catalizador, a una temperatura comprendida entre 0 y + 10° C.

- la deshidratación del compuesto III, se realiza por medio de oxiclорuro de fósforo y la condensación del formol sobre el compuesto IV se efectúa según la reacción de Tolens, por medio de potasa metanólica, el bloqueo de los hidroxilos de los metilenos en 20 del compuesto V se realiza en forma de acetónida, que se prepara por acción a la temperatura ambiente, de acetona en presencia de ácido perclórico, la protección del alcohol en 3 se efectúa por los medios clásicos, por ejemplo por acetilación por medio de anhídrido acético en presencia de piridina, el desbloqueo en posición 20 del compuesto VII se realiza por acción de ácido acético en solución acuosa o por un ácido mineral en un medio hidroalcohólico.

En el caso de que el agente de bloqueo sea el benzaldehido, el desbloqueo puede efectuarse ventajosamente por simple hidrogenolisis.

La invención 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:

- los compuestos de la fórmula III y notablemente, el 20-metoxi-metileno 20-hidroxi 3 $\beta$ -acetoxi alopregnano, (III,  $R_1 = COCH_3$ ),
- los compuestos de la fórmula IV y notablemente el 3 $\beta$ -acetoxi 20-formil alopregnano ( $R_1 = COCH_3$ ),
- el compuesto de la fórmula V, 3 $\beta$ -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano.
- los compuestos de la fórmula VI y notablemente, la ace-



264426

tonida del  $3\beta$ -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano.

5 - los compuestos de la fórmula VII y notablemente, la acetona de  $3\beta$ -acetoxi 20,20 -bis-(hidroximetileno) alopregnano ( $R_1 = \text{COCH}_3$ ),

- los compuestos de la fórmula VIII y notablemente, el  $3\beta$ -acetoxi 20,20 - bis (hidroximetileno) alopregnano ( $R_1 = \text{COCH}_3$ ).

El ejemplo siguiente ilustra la invención sin limitarla sin embargo.

10 Ejemplo: Preparación del dinitrato de  $3\beta$ -acetoxi 20,20-bis (hidroximetileno) alopregnano (I, con  $R_1 = -\text{COCH}_3$ ).

15 Etapas A: Preparación del 20-metoximetileno 20 - hidroxi  $3\beta$ -acetoxi alopregnano (III con  $R_1 = -\text{COCH}_3$ ).

Se introducen en 241 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, 19,9 g. de magnesio en torneaduras y 1,54 g. de cloruro mercúrico. Se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, después se enfría a 0 grados y se añade en el espacio de unos 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 0 y + 5° C, la solución:

- bromuro de metoxi metilo..... 63,7 cm<sup>3</sup>
- tetrahidrofurano ..... 241 cm<sup>3</sup>.

25 Se continúa la agitación durante 30 minutos en las mismas condiciones de temperatura, se introduce después en el espacio de unos 30 minutos y a una temperatura comprendida entre 0 y + 5° C, una solución de 96,5 g. de  $3\beta$ -acetoxi 20-ceto alopregnano en 350 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, y se continúa agitando durante 2 horas manteniendo la misma temperatura.

30



26442730

Se introduce después una solución de 140 cm<sup>3</sup>. de ácido clorhídrico de 22° Bé en 160 cm<sup>3</sup> de agua adicionada de una pequeña cantidad de cloruro sódico, y se separan después las capas orgánica y acuosa.

5 La fase acuosa se extrae con tetrahidrofurano y las capas tetrahidrofuránicas reunidas, se lavan sucesivamente con una solución saturada de cloruro sódico, dos veces con una solución saturada de cloruro sódico y bicarbonato sódico y finalmente, con una solución saturada de cloruro sódico, hasta neutralidad de la mezcla reaccional.

Las aguas de lavado se vuelven a extraer con tetrahidrofurano.

15 Las fases tetrahidrofuránicas lavadas se reúnen, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan a sequedad a baño María.

El producto bruto se disuelve en 400 cm<sup>3</sup> de piridina, se añaden después 200 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético y se deja en reposo durante 18 horas. La mezcla reaccional se vierte seguidamente en 6 litros de una mezcla de agua y hielo. Después de agitar durante una hora, se aspira a la trompa el precipitado cristalino, se lava con agua y se seca a 80° C.

25 La purificación se efectúa empastando repetidamente con metanol bajo agitación y a reflujo. Se obtienen 83 g. del compuesto III: P.F. = 185 a 187, 5° C.

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

30 Análisis: C<sub>25</sub> H<sub>42</sub> O<sub>4</sub> = 406,59

264427



Calculado: C% 73,85 H% 10,41

Encontrado: 74 10,4

Este compuesto no se describe en la bibliografía.

5 El compuesto de partida II se ha preparado según el método descrito por D.H.R. BARTON y J.D. COX, Journal of Chem. Soc., 1948, 783-93.

10 Etapa B: Preparación del 3 $\beta$ -hidroxi 20.20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (V. con  $R_1 = H.$ )

20 Se someten 29 gramos de 3 $\beta$ -acetoxi 20-hidroxi 20-metoximetileno alopregnano (III), a la acción de 87 cm<sup>3</sup> de oxiclорuro de fósforo. Se agita durante 3 horas, se vierte después la mezcla reaccionante sobre una mezcla de agua y hielo, y se continúa agitando durante 30 minutos. Seguidamente se neutraliza añadiendo bicarbonato sódico, se agita durante 30 minutos, se aspira la trompa el residuo, se lava con agua bicarbonatada, y después con agua hasta neutralización de las aguas de lavado. Se obtienen 26,5 g. del compuesto IV, es decir un rendimiento de 99%. P.F. = 120 a 125 ° C. Se introducen, en atmósfera de nitrógeno, 26,5 g. del compuesto IV en 265, cm<sup>3</sup> de metanol y 26,5 cc( de formol al 30%. Se añaden seguidamente 14 cc. de lejía potásica.

25 La mezcla reaccionante se agita seguidamente durante unas 47 horas, después se aspira la trompa el residuo, se empasta sucesivamente con metanol y con agua, y se seca.

30 El producto bruto se purifica por disolución en caliente, en dimetilformamida, decoloración con negro ani-



264427

mal, cristalización en frío y recristalización de nuevo en dimetil-formamida.

Se obtienen 5,9 g/ del compuesto V, P.F. = 260,5°. C.

5 El producto es bastante soluble en dimetilformamida, dioxano y tetrahydrofurano, muy poco soluble en etanol, éter, acetona, benceno y cloroformo; insoluble en agua.

Análisis:  $C_{23}H_{40}O_3 = 364,55$

10 Calculado: C% 75,77 H% 11,06

Encontrado: 75,7 11,2

Este compuesto no se describe en la bibliografía.

Etapa C: Preparación de acetono de  $3\beta$ -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano

15 (VI con  $R_1 = -H$  y  $R_2$  y  $R_3 = -CH_3$ ).

Se ponen en suspensión 4,036 g. de  $3\beta$ -hidroxi 20,20 bis-hidroximetileno) alopregnano (V) en 404 cc. de acetona, se agita y se añaden 0,6 cc. de ácido perclórico del 65%. Después de disolución completa del compuesto V, se  
20 continua la agitación a la temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno durante tres horas, después se añaden 2 gramos de bicarbonato sódico, se agita todavía durante unos 30 minutos aproximadamente y se evapora después la acetona a vacío sobre baño María.

25 El residuo cristalino obtenido se recoge en 250 cc. de agua, se tritura, se aspira la trompa se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca a 80° C. Se obtienen 4,335 g. del compuesto VI, es decir un rendimiento de 96,7%. P.F. = 150 y 170°. C.

30 El producto puede ser recristalizado en acetona o



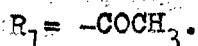
264427

metanol.

Este compuesto no se describe en la bibliografía.

Etapa D: Preparación del 3<sup>β</sup>-acetoxi 20,20-bis  
(hidroximetileno) alopregnano (VIII, con

5



Se disuelve 1,5 g. de acetónido del 3<sup>β</sup>-hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano, en 7,5 cc. de piridina y 3 cc. de anhídrido acético y se guarda la solución en reposo durante unas 3 horas.

10

Se vierte seguidamente, agitando, en una mezcla de agua y hielo, se continúa la agitación durante unas dos horas, se aspira la trompa, se lava el precipitado varias veces con agua y se seca a 60° C. Se obtienen 1,61 g. del acetónido del 3<sup>β</sup>-acetoxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (VII), es decir, un rendimiento de 97,6%. P.F. = 120 y 136° C.

15

Se introducen 1,6 g. del compuesto VII en bruto, en 16 cc. de ácido acético al 60%. Se calienta la mezcla reaccionante durante una hora a 80° C., después se enfría durante dos horas a una temperatura comprendida entre 0 y + 5° C., se aspira la trompa el precipitado, se empasta varias veces con agua, y se seca a 80° C. Se obtienen 1,405 g. del compuesto VIII, es decir, un rendimiento de 96,5%

20

La purificación se efectúa con un rendimiento de 67%, por disolución a reflujo en acetato de etilo, después se enfría durante una hora entre 0 y + 5° C., se aspira la trompa, se empasta con acetato de etilo helado, y se secan los cristales a 80° C. P.F. = 225° C.,  $\left[ \alpha \right]_D^{20} = -7,7^\circ$   
+ 3 (c = 0,5%, dimetilformamida).

30



2-127  
Se puede efectuar la recristalización en acetona.

El compuesto VIII es soluble en etanol, acetona, acetato de etilo y cloroformo, poco soluble en benceno y éter, insoluble en agua.

Análisis:  $C_{25}H_{42}O_4 = 406,59$

Calculado: C% 73,85 H% 10,41

Encontrado: 73,7 10,2

Este compuesto no se describe en la bibliografía.

10 Etapa I: Preparación del dinitrato de 3 $\beta$ -acetoxi  
20 20,20-bis (hidroximetileno) alopregnano  
(I, con  $R_1 = -COCH_3$ ).

Se introducen lentamente en 7,1 cc de anhídrido acético enfriado a  $-10^\circ C.$ , 4,55 cc. de ácido nítrico de 48° Bé, después se añade lentamente, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre  $-5^\circ$  y  $-10^\circ C.$ , una solución de 0,710 g. de 3 $\beta$ -acetoxi 20,20 -bis -(hidroximetileno) alopregnano (VIII) en 3,5 cc de cloroformo, se deja durante 20 minutos entre  $-5^\circ$  y 20  $-10^\circ C.$  Se vierte seguidamente la mezcla reaccionante sobre 140 cc. de una mezcla de agua y hielo.

La capa acuosa se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con agua bicarbonatada y de nuevo con agua hasta neutralidad de las 25 aguas de lavado. Las aguas de lavado se vuelven a extraer con cloroformo el cual se vuelve a lavar a su vez.

Se reúnen las soluciones clorofórmicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad, a vacío, sobre baño de agua.

30 La purificación se efectúa por agitación en eta -



25-1-27

nol en dos porciones, después por disolución en etanol a reflujo, filtración en caliente y recristalización por enfriamiento a  $0^{\circ} + 5^{\circ} C$ , durante una hora.

5 Se obtienen 0,697 g. de compuesto I, es decir un rendimiento de 80,4%. P.F. =  $150^{\circ} C$ ,  $\left[ \alpha \right]_{20}^{20} = -8^{\circ}$  ( $c = 0,5$  %, dimetilformamida).

El producto es soluble en éter, benceno y cloroformo, poco soluble en etanol y acetona, insoluble en agua.

10 Análisis:  $C_{25} H_{40} O_8 N_2 = 496,59$   
Calculado: C% 60,46 H% 8,12 N% 5,64  
Encontrado: 60,2 8 5,8

Este compuesto no se describe en la bibliografía.

15 Etapa F: Preparación del dinitrato de 3<sup>β</sup>-hidroxi-20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano (I, con  $R_1 = -H$ )

Se introducen 0,271 g. de compuesto I (con  $R_1 = -COCH_3$ ) en 11 cc. de la solución siguiente:

20 lejía de sosa 10 N ..... 0,75 cc  
agua desmineralizada ..... 3,7 cc  
etanol ..... 50 cc

y se agita la mezcla reaccionante, en atmósfera de nitrógeno.

25 Después de ocho horas de reacción, se ceba la cristalización por adición de una pequeña cantidad de agua, se vierte después el conjunto sobre 110 cc de una mezcla de agua y hielo.

30 El precipitado cristalino se aspira a la trompa, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de le



204427

vado, y se seca a 60°. C.

La purificación del producto bruto se efectúa por disolución en etanol a reflujo y recristalización en frío, y después por empastado en etanol.

5 Se obtienen 0,147 g. de compuesto I (con R = -H), es decir un rendimiento de 70%. P.F. = 90 y 143°.

$C, \alpha / D^{20} = - 62 \frac{1}{2} 3$  (c = 0,5 %, dimetilformamida).

El producto es soluble en etanol, éter, acetona, benceno y cloroformo, insoluble en agua.

10 Análisis:  $C_{23}H_{38}O_7N_2 = 454,55$

Calculado: C% 60,77 H% 8,43 N% 6,16

Encontrado: 60,7 8,4 5,8

Este compuesto no se describe en la bibliografía

15 Bien entendido que el presente ejemplo no limita de ningún modo la invención. Notablemente se puede hacer variar la naturaleza de los disolventes el orden de introducción de los reactivos y las temperaturas de reacción, sin salirse por ello de los límites de la invención.

20 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 8 de marzo de 1960, bajo el número PV.

820.725, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

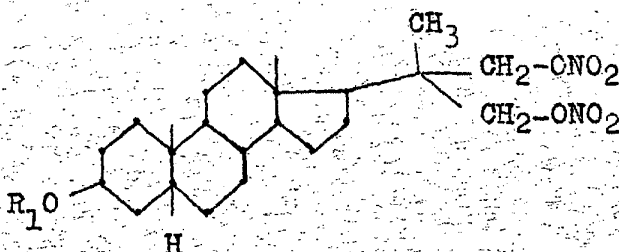


- N O T A -

2644270

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:

5 1ª.- Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general



10

en la cual R representa hidrógeno o un radical acilo que se caracteriza principalmente porque se someten a nitración los 3 $\beta$ -aciloxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnanos y se obtienen los dinitratos de 3 $\beta$ -aciloxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnanos, que se saponifican llegado el caso, dando dinitrato de 3 $\beta$ -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano.

15

2ª.- Un procedimiento según el punto 1, que se caracteriza porque la nitración se efectúa por acción del ácido nítrico fumante, a una temperatura comprendida entre -5 y -15 $^{\circ}$ . C.

20

3ª.- Un procedimiento según el punto 1, que se caracteriza porque se obtienen los 3 $\beta$ -aciloxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnanos por transformación de los 3-aciloxi 20-ceto alopregnanos, por medio de una reacción de Grignard, en 20-metoxi metileno 20-hidroxi 3 $\beta$ -aciloxi

25

264427



alopregnanos, deshidratación del 20-metoximetileno 20-  
hidroxi  $3\beta$ -aciloxi alopregnano, seguido de condensación  
del  $3\beta$ -aciloxi 20-formil alopregnano formado con formol  
y saponificación simultánea para dar el  $3\beta$ -hidroxi 20,20-  
5 bis-(hidroximetileno) alopregnano, bloqueo de los hidroxi  
los de los metilenos en 20 del  $3\beta$ -hidroxi 20,20-bis-(hi-  
droximetileno) alopregnano por reacción con una cetona o  
un aldehído tal como: acetona, metil-etil-cetona, formol,  
acetaldehído, benzaldehído, etc., protección del alcohol  
10 en 3 del compuesto obtenido por acilación, y desbloqueo en  
posición 20 por acción de los ácidos del derivado alcohil-  
lido o aralcoholido de los  $3\beta$ -aciloxi 20,20-bis-(hi-  
droximetileno) alopregnano que se forman como compuestos  
intermedios lo cual proporciona los  $3\beta$ -aciloxi 20,20-bis-  
15 (hidroximetileno) alopregnano.

4º.- Un procedimiento de preparación según el  
punto 3º, que se caracteriza porque la transformación del  
 $3\beta$ -aciloxi 20-ceto alopregnano en 20-metoxi metileno 20-  
hidroxi  $3\beta$ -aciloxi alopregnano se realiza por reacción con  
20 el compuesto magnesiano del bromuro de metoxi metilo en te-  
trahidrofureno, con cloruro mercúrico como catalizador, a  
una temperatura comprendida entre 0 + 10º C.

5º.- Un procedimiento de preparación según el  
punto 3º, que se caracteriza porque la deshidratación del  
25 20-metoximetileno 20-hidroxi  $3\beta$ -aciloxi alopregnano se rea-  
liza por medio de oxiclorigeno de fósforo, y la condensación  
del formol sobre el  $3\beta$  aciloxi 20-formil alopregnano forma-  
do, se efectúa según la reacción de Tollens por medio de  
potasa metanólica.

30 6º.- Un procedimiento de preparación según el pun-

264427



5 to 3º. que se caracteriza porque el bloqueo de los hidroxilos de los metilenos en 20 del 3 $\beta$ -hidroxi 20,20-bis-(hidroximetileno) alopregnano, se realiza en forma de acetono que se prepara por acción de acetona en presencia de ácido perclórico a la temperatura ambiente.

7º.- Un procedimiento de preparación según el punto 3º. que se caracteriza porque la protección del alcohol en 3 se efectúa por medio de anhídrido acético en presencia de piridina.

10 8º.- Un procedimiento de preparación según el punto 3º. caracterizado porque el desbloqueo en posición 20 se realiza por acción del ácido acético en solución acuosa o por ácidos minerales en medio hidroalcohólico.

15 9º.- Un procedimiento de preparación según el punto 3º. que se caracteriza porque en el caso de que el agente de bloqueo sea el benzaldehído, el desbloqueo se efectúa por hidrogenólisis.

10º.- Un procedimiento de preparación de derivados del bis-hidroximetileno pregnano.

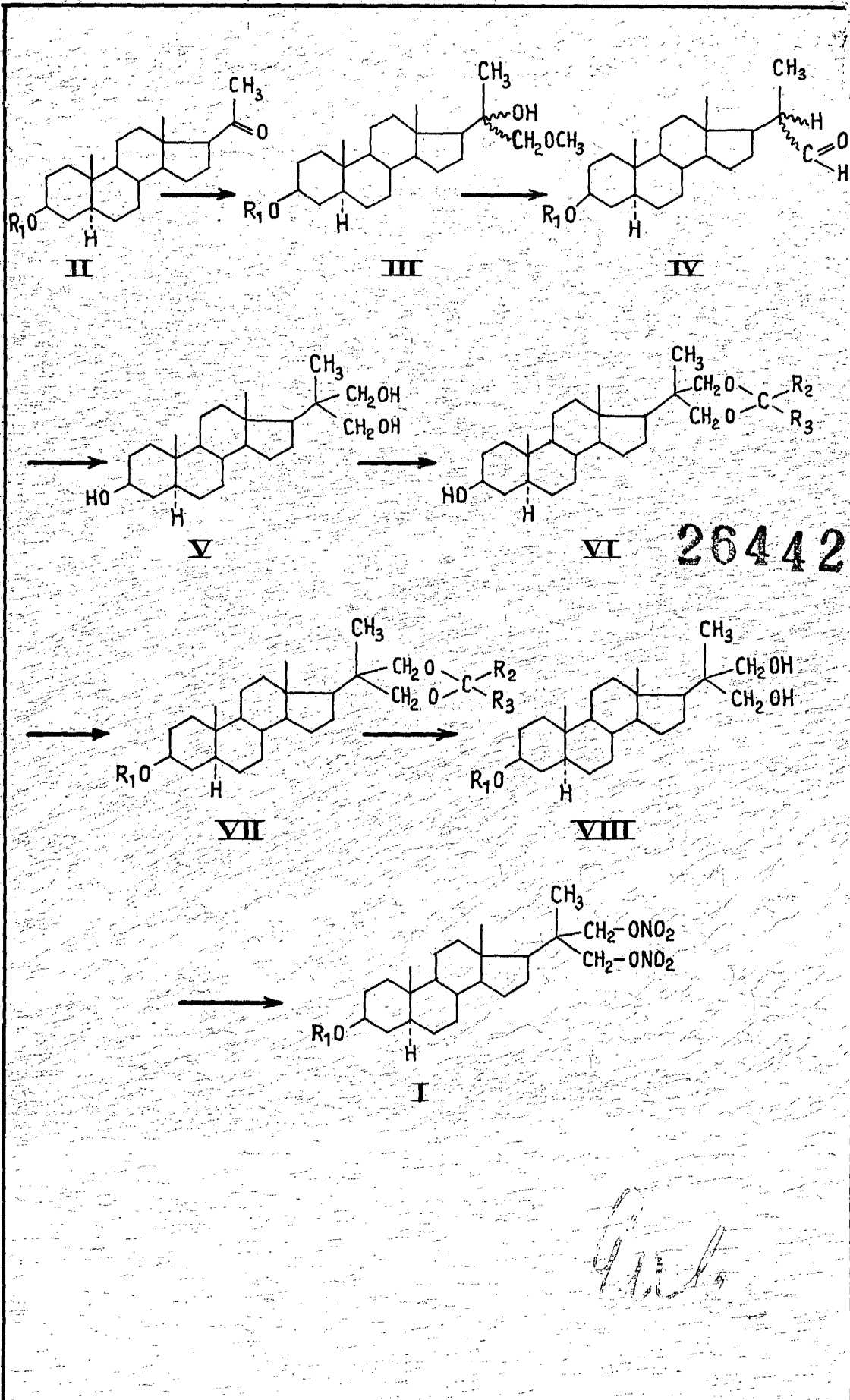
20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

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

25 Madrid,

30 MAY. 1954

P. A.  
*[Handwritten signature]*



264427

*Handwritten signature*