

264428



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 28 de Enero de 1.961, con el Número 264.428

en

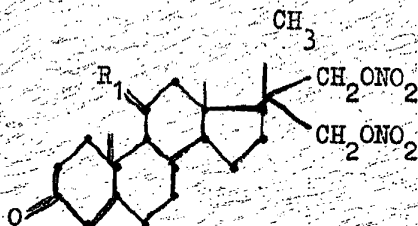
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

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

El presente invento, en cuya realización han participado los señores Daniel BERTIN y Hubert FRITEL tiene por objeto nuevos compuestos derivados de bis-hidroximetileno pregnano y, más particularmente, los compuestos de fórmula general I siguiente:



I

2644282



en la cual  $R_1$  representa  $H_2$  u  $O$ , pudiendo pertenecer estos compuestos a la serie normal o alo.

Los compuestos de fórmula general I, se destacan por su actividad vasodilatadora sobre los vasos coronarios.

5 El procedimiento de preparación de estos compuestos objeto del invento consiste esencialmente en efectuar una nitración de los dialcoholes libres correspondientes.

En un modo de ejecución del procedimiento del invento, la nitración se efectúa ventajosamente por acción del ácido nítrico fumante,  
10 a una temperatura situada entre  $0^\circ C$  y  $-15^\circ C$ .

Según el procedimiento del invento se pueden preparar compuestos de fórmula general I tales como el dinitrato del 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno)  $5\alpha$ -pregnano o el dinitrato del 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno)  $5\beta$ -pregnano, por ejemplo.

15 La materia prima en el caso de la preparación del dinitrato del 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno)  $5\alpha$ -pregnano es el alcohol libre (V) ( $R_1 = H_2$ ) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente nº. 264.425 que consiste en un desbloqueo de los grupos hidróxilos primarios del acetónido del 3-ceto  
20 20,20-bis-(hidroximetileno)  $5\alpha$ -pregnano.

En el caso de la preparación del dinitrato del 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno)  $5\beta$ -pregnano, se llega según el invento al alcohol libre por las reacciones siguientes:

25 -Oxidación del alcoholideno o aralcoholideno  $3\alpha$ -hidroxi-11-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno)  $5\beta$ -pregnano que proporciona el alcoholideno o aralcoholideno 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno)  $5\beta$ -pregnano.

-Desbloqueo de los grupos hidróxilos primarios del compuesto III, lo que da el 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno)  $5\beta$ -pregnano buscado (IV, con  $R_1 = O$ ).  
30

264428



En un modo de ejecución del procedimiento arriba descrito  
 - la oxidación del compuesto II se efectúa ventajosamente por una solución sulfocrómica, con agitación, bajo nitrógeno y a una temperatura situada entre 0 y + 10° C.,

5 - el desbloqueo del compuesto III se hace por acción de una solución de ácido sulfúrico en el etanol, a reflujo y con agitación.

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

10 - el acetónido del 3,11-diceto 20,20 bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$  -pregnano (III, con R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = O),  
 el 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano (IV, con R<sub>1</sub> = O).

15 Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin limitarlo sin embargo. La sucesión de las reacciones figura en el esquema anejo en el cual R<sub>1</sub> representa, como ya se ha dicho, hidrógeno u oxígeno y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan el resto de una cetona o de un aldehído, tal como la acetona, la metiletilcetona, el formol, el acetaldehído, el benzaldehído, etc.

20 Ejemplo 1 : Preparación del dinitrato de 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$  -pregnano (I, con R = O).

Fase A : Preparación del acetónido del 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$  -pregnano (III).

25 Se disuelven 3 g del acetónido del 3 $\beta$  -hidroxi 11,ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$  -pregnano (II) en 600 cm<sup>3</sup> de acetona pura y se enfría la solución obtenida hasta una temperatura situada entre 0 y + 5° C. Luego se añaden, bajo nitrógeno y con agitación 1,85 cm<sup>3</sup> de la solución sulfocrómica siguiente.

20 Acido crómico 13,36 g



Acido sulfúrico concentrado 11,5 cm<sup>3</sup>

Agua c.s.p. 50 cm<sup>3</sup>

264428

La adición se efectua en tres veces, con intervalos de cinco minutos. Se continua luego la agitación a la misma temperatura durante diez minutos.

Luego se añaden 6 cm<sup>3</sup> de metanol y 6 g de carbonato de sodio seco, se prosigue la agitación durante 20 minutos, se efectua una filtración, se lava el residuo con acetona, se decolora el filtrado por 30 g de alúmina con agitación durante 15 minutos, se filtra de nuevo, se le añade al filtrado un cm<sup>3</sup> de piridina y se expulsan los disolventes en vacío. Se obtiene un residuo resinoso.

Se disuelve entonces la resina en 7 cm<sup>3</sup> de metanol, se enfria la solución y luego se hiela durante una hora. Los cristales obtenidos son filtrados mediante succión, lavados con éter isopropílico y secados a 60° C. Se obtiene 1,145 g de compuesto III. Por recuperación del producto de las aguas madres, se recoge una segunda cosecha del compuesto III de un peso de 0,59 g, o sea en total 1,735 g.

El producto bruto puede ser recristalizado en el éter isopropílico.  $F = C = 175^{\circ} C / \alpha / \frac{20}{D} = + 36,5^{\circ} (c = 1\%, \text{dioxano})$ .

Se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo, insolubles en agua y alcalis diluidos acuosos; se descomponen en los ácidos diluidos acuosos.

Análisis: C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> = 416,58

Calculado: C% 74,96 H% 9,68

Hallado : 74,9 9,7



264423

Este compuesto no está descrito en el bibliografía.

El compuesto de partida II ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente número 264.431 que consiste en un bloqueo de los hidróxilos de los metilenos en  
5 20 del 3  $\alpha$ -hidroxi 11-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano.

Fase B: Preparación del 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano (IV)

Se añaden con agitación 2 g del acetónido del 3,11-diceto  
10 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano (III) a una solución de 1,6 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico normal en 80 cm<sup>3</sup> de etanol a 50%. La mezcla de reacción es llevada entonces durante 30 minutos aproximadamente a reflujo y luego es neutralizada con 290 mg de bicarbonato de sosa.

15 Se elimina luego una parte (35 cm<sup>3</sup>) del alcohol destilando en vacío y con agitación, luego se añaden 30 cm<sup>3</sup> de agua y se continúa la destilación. Se forman gotas de aceite que se transforman en goma, y luego se concretan en precipitado blanco. Se añaden entonces todavía 20 cm<sup>3</sup> de agua y se agita durante 45 minutos a  
20 temperatura ambiente. Se hiela, se filtra mediante succión, se lava el precipitado con agua y se seca a 60°C. Se obtiene 1,8 g de compuesto IV.

El producto bruto puede ser purificado por disolución a reflujo en el metanol, precipitación en caliente por agua y recogidas sucesivas con éter isopropílico llevando a reflujo, P. 169°C.,  
25 /  $\alpha$  /  $\rho_D^{20} = + 48,2 + - 3$  (c = 1%, dioxano). Se presentan en forma de cristales incoloros, solubles en etanol, acetona, benceno, cloroforno y tolueno; insolubles en agua, éter y ácidos y alcalis, diluidos acuosos.



Análisis:  $C_{23}H_{36}O_4 = 376,52$

Calculado : C% 73,36 H% 9,64

Hallado: 73,2 9,6

254428

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5

Fase C : Preparación del dinitrato del 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano (I).

10

Se introducen lentamente en 6 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético enfriado a -10°C, 1,6 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico a 48° Be, luego se añade lentamente, con agitación y bajo nitrógeno, a una temperatura comprendida entre -5 y -10° C una solución de 500 mg de 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano (IV) en 5 cm<sup>3</sup> de cloroformo y 0,25 cm<sup>3</sup> de ácido acético. La mezcla de reacción es mantenida luego en agitación y bajo nitrógeno durante 30 minutos a una temperatura comprendida entre -5 y -10° C. y vertida luego, siempre con agitación, en 60 cm<sup>3</sup> de agua helada.

15

La capa acuosa es extraída por tres veces 15 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Las fases orgánicas son reunidas, lavadas sucesivamente con agua y luego con una solución de bicarbonato de sodio a 2% y de nuevo con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas a sequedad. Se obtienen 540 mg de producto bruto, o sea un rendimiento de 87%.

20

El producto bruto es purificado por cromatografía sobre silicagel con elución al cloruro de metileno, y luego recristalizado en el tetracloruro de carbono o en isopropanol. F = 185-187 ° C.,  $\alpha_D^{20} = +17^\circ \pm 3$  (c = 1%, dioxano).

25

Se presenta en forma de cristales incoloros, solubles en acetona, benceno y cloroformo; poco solubles en alcohol; insolubles



en agua y ácidos diluidos acuosos.

Análisis:  $C_{23}H_{34}O_8N_2 = 466,52$

Calculado: C% 59,21 H% 7,35 N% 6,01

Hallado : 59,2 7,3 5,9

264

5 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: Preparación del dinitrato del 3-ceto 20,20-bis-  
(hidroximetileno)5 $\alpha$ -pregnano (I, con R<sub>1</sub> = H<sub>2</sub>)

10 En 0,4 cm<sup>3</sup> de una mezcla de 3 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético  
y 1 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico a 48° Be, enfriada a -10° C, se disuel-  
ven 12 mg del 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\alpha$ -pregnano  
(V). La mezcla de reacción es dejada en reposo durante un cuar-  
to de hora a -10° C., -5° C, y cinco minutos a +5° C. Se vierte  
15 luego en 5 cm<sup>3</sup> de una mezcla de agua y hielo. El residuo es luego  
filtrado mediante succión, lavado con agua y empastado con un cm<sup>3</sup>  
de etanol. Se obtienen 9 mg de dinitrato del 3-ceto 20,20-bis-(hi-  
droximetileno) 5 $\alpha$ -pregnano (I). El producto bruto puede ser re-  
cristalizado en acetona, F. 172° C y 176° C. Es soluble en el dio-  
xano, poco soluble en el etanol, insoluble en agua.

20 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia,  
con fecha 12 de Abril de 1.960, bajo el Número PV. 824.171, se  
acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto- Ley  
sobre Propiedad Industrial.

25

#### NOTA

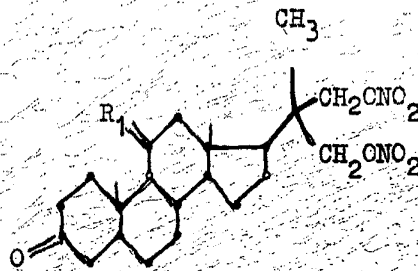
30 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan



428

para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

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



en la cual R<sub>1</sub> representa H<sub>2</sub> o O, pudiendo estos compuestos pertenecer a la serie normal o alo, caracterizado principalmente por que se somete a la nitración el dialcohol libre correspondiente.

2º.- Un procedimiento según el punto 1º, en el cual la nitración se efectúa por acción de ácido nítrico fumante, a una temperatura situada entre 0 y 15º C.

3º.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2, en el cual, siendo la materia de partida el 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\alpha$ -pregnano, se obtiene el dinitrato del 3-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\alpha$ -pregnano.

4º.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2, en el cual, siendo la materia de partida el 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano, se obtiene el dinitrato del 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano.

5º.- Un procedimiento según el punto 4, caracterizado por que se obtiene el 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano, por

-oxidación del alcoholideno o aralcoholideno del 3 $\alpha$ -hidroxil-11-ceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5 $\beta$ -pregnano que proporciona el alcoholideno o aralcoholideno del 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno)



metileno) 5  $\beta$ -pregnano,

264428

- desbloqueo de los grupos hidroxilados primarios del alcoholideno o aralcoholideno del 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5  $\beta$ -pregnano, lo que da el 3,11-diceto 20,20-bis-(hidroximetileno) 5  $\beta$ -pregnano.

6<sup>o</sup>.- Un procedimiento según el punto 5<sup>o</sup>, caracterizado por que la oxidación se efectúa ventajosamente por una solución sulfocrómica con agitación bajo nitrógeno y a una temperatura situada entre 0°C y + 10°C.

10 7<sup>o</sup>.- Un procedimiento según el punto 5, caracterizado por que el desbloqueo se hace por acción de una solución de ácido sulfúrico en el etanol al reflujo y con agitación.

8<sup>o</sup>.- Un procedimiento de preparación de derivados del bis-hidroximetileno pregnano.

15 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.

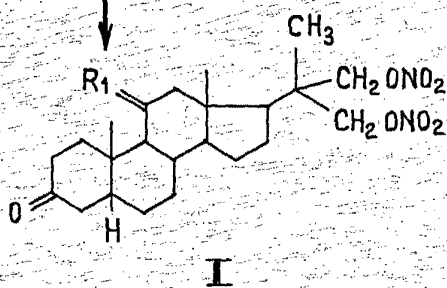
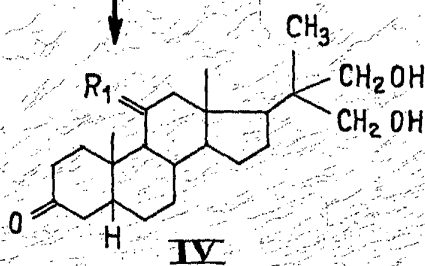
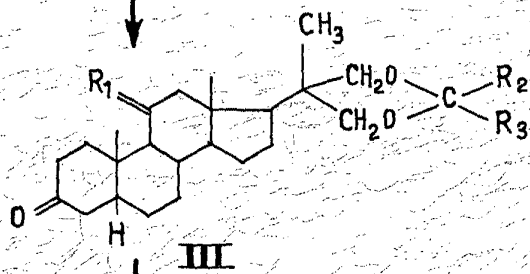
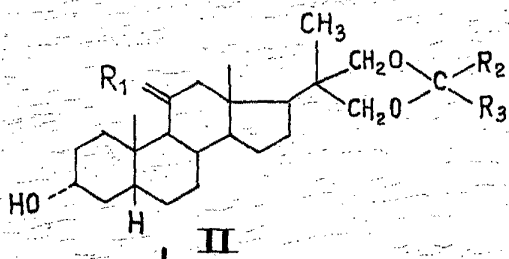
La presente Memoria consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

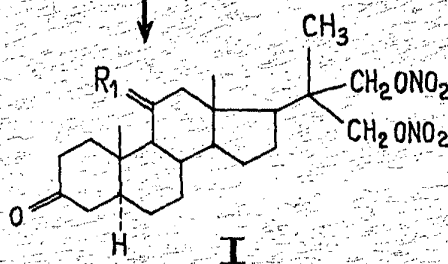
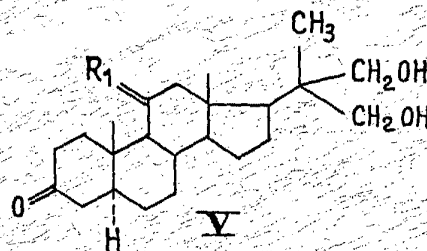
25 JUN 1981

P. A.

Alfredo de la Haza



Ej. 1



Ej. 2

264428