



268248

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTES DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

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

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROIDES POLIHIDROXILADOS"

La presente invención, en cuya realización han participado los Sres. Daniel BERTIN, Lucien NEDELEC y Antoine LOCATELLI, tiene por objeto un procedimiento de preparación de esteroides polihidroquilados, y más particularmente del

5 3 α , 21-dihidroxi 11-oxo 20-hidroximetil 5 β -pregnano (I). Este compuesto se caracteriza por una actividad farmacodinámica interesante, y notablemente como dilatador de la coronaria. La actividad del producto se ha determinado según el

10 método de LANGENDORFF, sobre el corazón aislado del conejo. Esta particularidad permite utilizarlo ventajosamente, entre

268248



otros, en el tratamiento o la prevención de las cardiopatías provocadas por un riego insuficiente de las coronarias.

Según el procedimiento de preparación del compuesto I, objeto de la invención, se somete al 3 α -hidroxi 11,21-dioxo 5 β -pregnano a la acción del formol en un disolvente miscible con el agua como la dimetilformamida, en presencia de un agente alcalino, por ejemplo de cal, y se obtiene el producto buscado 3 α ,21-dihidroxi 11-oxo 20-hidroximetil 5 β -pregnano, el cual, si se presenta el caso y siguiendo las condiciones del trabajo, se puede transformar en ésteres de los ácidos orgánicos o minerales, como:

-el 3 α ,21-dinitrato 11-oxo 20-nitrato metil 5 β -pregnano (III)

-el 3 α -acetoxi 11-oxo 20-nitrato metil 21-nitrato 5 β -pregnano (IV), F = 140°C

-el 3 α -hidroxi 11-oxo 20-nitrato metil 21-nitrato 5 β -pregnano (V), F = 115°C

El ejemplo siguiente ilustra la invención, sin presentar ningún carácter de limitación.

Ejemplo: Preparación del 3 α ,21-dihidroxi 11-oxo 20-hidroximetil 5 β -pregnano (I)

Se introducen 1,66 g. de 3 α -hidroxi 11,21-dioxo (5 β)-pregnano, II, obtenido según la solicitud de patente del de la Sociedad solicitante, en 25 cc. de dimetilformamida, se añaden a 45°C y agitando, 20 cc. de formol al 20% y 0,5 g. de cal apagada. La temperatura se mantiene a 50°C durante dos horas; se añaden aún 0,7 g. de cal y se calienta a 65°C durante 2 horas. Se enfría, se añaden 50 cc. de agua y se acidifica hasta pH 2 por adición de ácido clorhídrico normal. Se extrae con acetato de etilo y se



203248

lavan los extractos con ácido clorhídrico N/10, con agua, con bicarbonato y con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad en vacío. El residuo se redisuelve en 5 cc. de cloroformo. Se deja cristalizar y se filtra. Las aguas madres cloroformicas se cromatografían sobre 150 g. de silicato de magnesia. Se eluye con cloruro de metileno al 7% de metanol y se obtiene el 3 α , 21-dihidroxi 11-oxo 20-hidroxi metil 5 β -pregneno (I) (rendimiento de 15%), P.M. = 364,5
 $\alpha_D^{20} = + 55,4$ ($c = 0,5\%$, etanol)

10 El producto 3 α -hidroxilado se presenta en forma de pequeñas agujas blancas, insolubles en agua, poco solubles en benceno y cloroformo, solubles en alcohol y dioxano. No ha sido todavía descrito.

Análisis: $C_{22}H_{36}O_4 = 364,5$

15 Calculado: C% 72,49 H% 9,96

Encontrado: 72,4 10,0

20 La nitración, si el caso se presenta, se efectúa según el método conocido, descrito en la patente n° 264.451 que consiste en hacer actuar a baja temperatura una mezcla de ácido nítrico fumante y anhídrido acético, sobre un derivado del hidroximetil pregnano.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 16 de Junio de 1960, con el n° PV. 830.184 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



H O P A

268248

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

5 1º.- Procedimiento de preparación del 3 α , 21-dihidroxi 11-oxo 20-hidroximetil 5 β -pregnano y sus esteres, caracterizado porque se somete el 3 α -hidroxi 11,21-dioxo 5 β -pregnano a la acción del formol en un disolvente miscible con el agua, como la dimetilformamida, y en presencia de un agente
10 alcalino, como la cal, y se obtiene el producto buscado, el cual se puede transformar en esteres de los ácidos orgánicos o minerales, tales como los nitratos.

15 2º.- Procedimiento según el punto 1º, en el cual la nitración se realiza por acción de la mezcla de ácido nítrico fumante y anhídrido acético.

3º.- Procedimiento de preparación de esteroides polihidroxilados.

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.

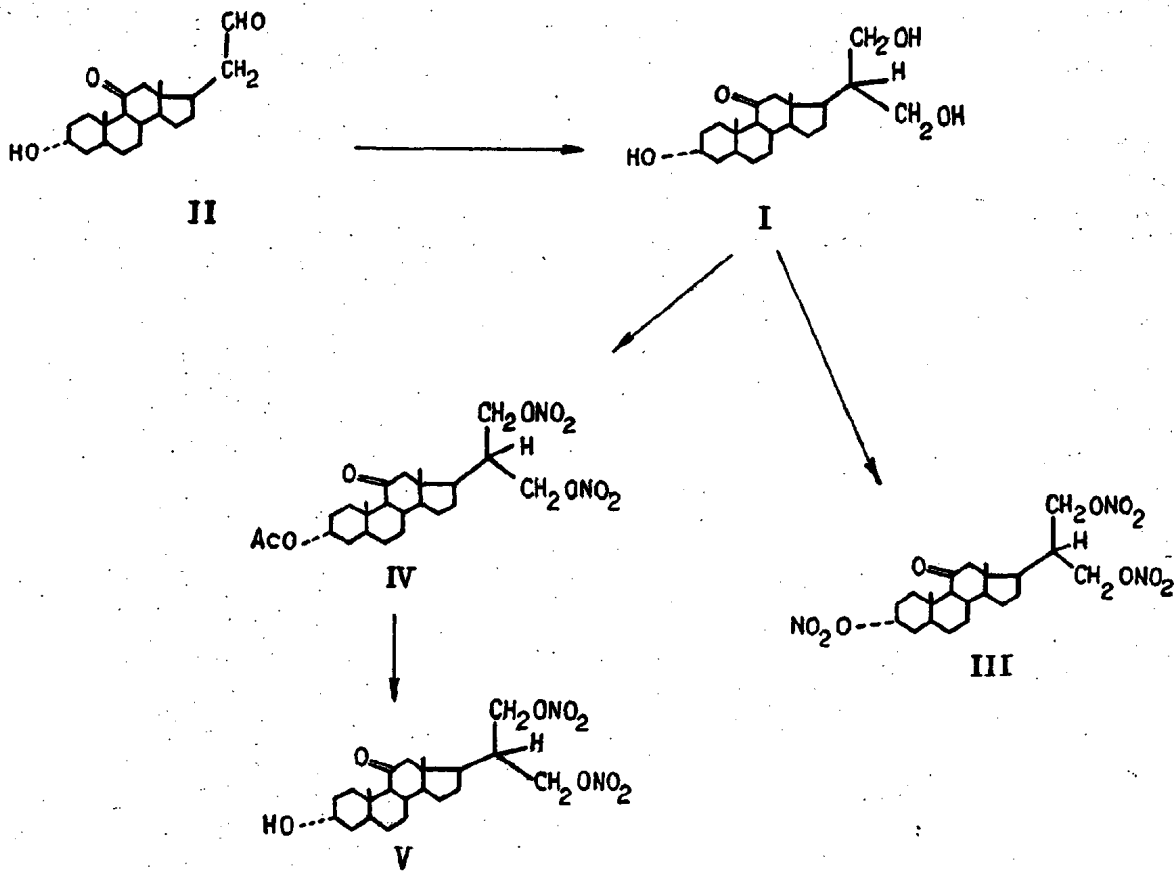
Esta Memoria consta de cuatro hojas escritas por una sola cara.

Madrid, JUN 26 1956

D.A.
[Handwritten signature]



268248



Carla