

269699

P.- 21.230

nº. 533 3ª div/E



269699

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIO THERAPIE,
entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invali-
des, Paris, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ES-
TEROIDES 3-OxO Δ^4 20-HIDROXIMETILADOS".

La presente invención, en cuya realización han parti-
cipado los Sres. Daniel BERTIN, Hubert FRITEL y Lucien NE-
DELEC, tiene por objeto un procedimiento de preparación de
nuevos compuestos esteroides 3-oxo Δ^4 hidroximetilados en
5 posición 20 y, más particularmente, del 21-hidroxi 20-hidroxi
metil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (I). Este compuesto se des-
taca por su actividad farmacodinámica interesante y, nota-
blemente, por su acción cardiotrópica pronunciada, acompa-
ñada de una acción dilatadora de los vasos coronarios.

10 El procedimiento de preparación del compuesto I, obje-

269699



to de la invención, se caracteriza esencialmente porque se introduce, por la reacción de Tollens, el grupo hidroximetilo en posición 20 del 3-etilenodioxi 11,21-dioxo Δ^5 -pregneno (II), se libera el grupo cetona de la posición 3 con transposición del doble enlace de la posición 5,6 a la posición 4,5, se obtiene el 21-hidroxi 20-hidroximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (I), transformando éste, llegado el caso, en el éster que se desee de un ácido orgánico o mineral, tal como:

- 5
- 10
- el 21-acetoxi 20-acetoximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (III);
 - el 21-nitrato 20-nitratometil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (IV).

Una forma de ejecución no limitativa del procedimiento anterior, se caracteriza porque la reacción de Tollens se efectúa por medio de formol saturado con cal en dimetilformamida, y la liberación del grupo cetona de la posición 3, con transposición del doble enlace de la posición 5,6 a la posición 4,5 se efectúa por acción del ácido clorhídrico.

La esterificación de las funciones alcohol, se efectúa por acción de un ácido orgánico inferior, como el ácido acético o uno de sus derivados funcionales, tal como el anhídrido o un halogenuro de ácido, o bien por un ácido mineral, tal como el ácido nítrico fumante.

El ejemplo siguiente ilustra la invención, no presentando ningún carácter limitativo:

Ejemplo: Preparación del 21-hidroxi 20-hidroxi-metil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (I) y de sus esteres tales como el 20,21-dinitrato (IV)

269699



y el 20,21 acetato (III)

Operación A: Preparación del 21-hidroxi 20-hidroxi-
metil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (I)

5 Se prepara una solución de 2 g. del compuesto II en
90 cc. de dimetilformamida y 25 cc. de agua y se añaden
rápidamente a continuación con agitación y a 50° C., 30 cc.
de formol al 30% saturado con cal, después 0,5 g. de cal
apagada, y se continua la agitación durante 4 horas mante-
niendo el medio alcalino por adición de cal. Por otra par-
10 te, se aumenta progresivamente la temperatura del medio de
la reacción, en unos 5°C por hora de agitación, de forma
que en la cuarta hora se alcanzan los 70°C. Al final de la
reacción, se enfría hasta + 10°C y se añaden 60 cc. de una
solución normal de ácido clorhídrico, de forma que se obten-
15 ga un pH de 4 a 5. El residuo formado se filtra. Se sepa-
ra el residuo por filtración. Se lava el filtro con agua
y se reúnen los filtrados, se acidifican por adición de áci-
do clorhídrico hasta pH 1, y se mantienen después durante
una hora en atmósfera de nitrógeno a temperatura de 45° C.
20 A continuación, se enfría la mezcla reaccionante y se efec-
túa una extracción en varias veces con cloruro de metileno
o cloroformo.

Las fases orgánicas se reúnen, se lavan sucesivamente
con agua, con una solución al 10% de carbonato sódico y de
25 nuevo con agua. Las aguas de lavado se vuelven a extraer con
el mismo disolvente, que se añade seguidamente a los extrac-
tos reunidos. Finalmente, se seca sobre sulfato de magne-
sio y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en
15 cc. de cloruro de metileno y se cromatografía sobre gel
30 de sílice.



2096

Una elución con cloruro de metileno al 3,5% de metanol, permite obtener 0,350 g. de 21-hidroxi 20-hidroximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (I).

5 El producto bruto se empasta a la temperatura ambiente con acetato de etilo y después se recristaliza en etanol.

Se obtiene el compuesto I indicado, cuyo punto de fusión es P.F. 196-198°C, $\alpha_D^{20} = +157,82$ (c=0,43%, etanol).

10 El producto es soluble en cloroformo y alcohol, y poco soluble en acetato de etilo.

| | | | | |
|------------------|------|-------|-----|--------|
| <u>Análisis:</u> | C | H | O | 360,48 |
| | 22 | 32 | 4 | |
| Calculado | C% | 73,29 | H% | 8,95 |
| Encontrado: | 73,2 | | 9,1 | |

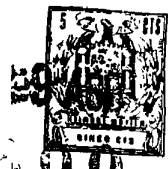
15 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El compuesto de partida II se ha preparado según el procedimiento descrito en la solicitud de patente del _____, a nombre de la sociedad solicitante, titulada: "Procedimiento de preparación de nuevos compuesto 3-oxo Δ^4 -esteroides".

20

Operación B: Preparación del 21-acetoxi 20-acetoximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (III).

25 Se ponen en suspensión 0,170, g. del compuesto I dihidroxilado, en una mezcla de 1 cc. de piridina y 0,5 cc. de ácido acético, y se agita. Después de la disolución, se deja en reposo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, y a continuación, se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se agita todavía una hora, se aspira a la trompa el precipitado cristalino formado, se lava con agua y se seca.
30 Se obtienen 0,192 g. de compuesto III 20,21-diacetoxilado.



209099

El producto se puede recrystalizar en etanol acuoso.

P.F. = 137-138°C, $\alpha_D^{20} = +126,5^\circ$ (c = 0,616 %, etanol).

5 El producto es soluble en acetato de etilo, acetona, benceno y cloroformo, medianamente soluble en alcohol, poco soluble en éter isopropilico.

Análisis: C H O 444,55
26 36 6

Calculado: C% 70,24 H% 8,16

Encontrado: 70,5 8,2

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Operación C: Preparación de 21-nitrato 20-nitratometil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (IV).

15 Se añaden lentamente 1 cc. de ácido nítrico fumante, sobre 3 cc. de anhídrido acético enfriado a -15°C, a continuación se añaden lentamente, con agitación y en atmósfera de nitrógeno a la temperatura de -15°C, 150 mg. del compuesto I dehidroxilado.

Después se continua la agitación durante 20 minutos, aumentando la temperatura de la forma siguiente:

- 5 minutos a -15°C.
- 20 - 10 minutos a -10°C.
- 5 minutos a -5°C.

25 Seguidamente, se vierte la mezcla sobre hielo y después, cuando la temperatura ha subido a entre 0 y + 5°C, se aspira a la trompa el precipitado obtenido y se lava con agua hasta reacción neutra de las aguas de lavado. Se obtienen 176 mg. del compuesto IV 20-nitratometil 21-nitrato P.F. 190-192°C, $\alpha_D^{20} = +135^\circ$ (c = 0,5%, cloroformo).

30 El producto se puede purificar por disolución a reflujo en etanol y cristalización por enfriamiento. Es soluble en acetona, benceno y cloroformo e insoluble en éter.



Análisis C H O N 450,48
22 30 8 2

Calculado C% 58,65 H% 6,71

Encontrado: 58,5 6,8

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 10 de Agosto de 1960, bajo el número PV.835.529, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- N O T A -

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:

15 1º.- Procedimiento de preparación del 21-hidroxi 20-hidroximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno, caracterizado porque se introduce, por la reacción de Tollens, el grupo hidroximetilo en la posición 20 del 3-etilenodioxo 11,21-dioxo Δ^5 -pregneno, se libera el grupo cetona en posición 3, con transposición del doble enlace de la posición 5,6 a la posición 4,5, y se obtiene el 21-hidroxi 20-hidroximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno, que se puede transformar, llegado el caso, en el ester que se desee de un ácido orgánico o mineral.

25 2º.- Procedimiento según el punto 1, en el cual la reacción de Tollens se efectúa por medio de formol saturado con cal en dimetilformamida, y la liberación del grupo cetona de la posición,3, con transposición del doble enlace de la posición 5,6 a la posición 4,5, se efectúa por acción del ácido clorhídrico.

30

3º.- Procedimiento de preparación de nuevos compuestos



203699

esteroides 3-OxO Δ^4 20 hidroximetilados.

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.

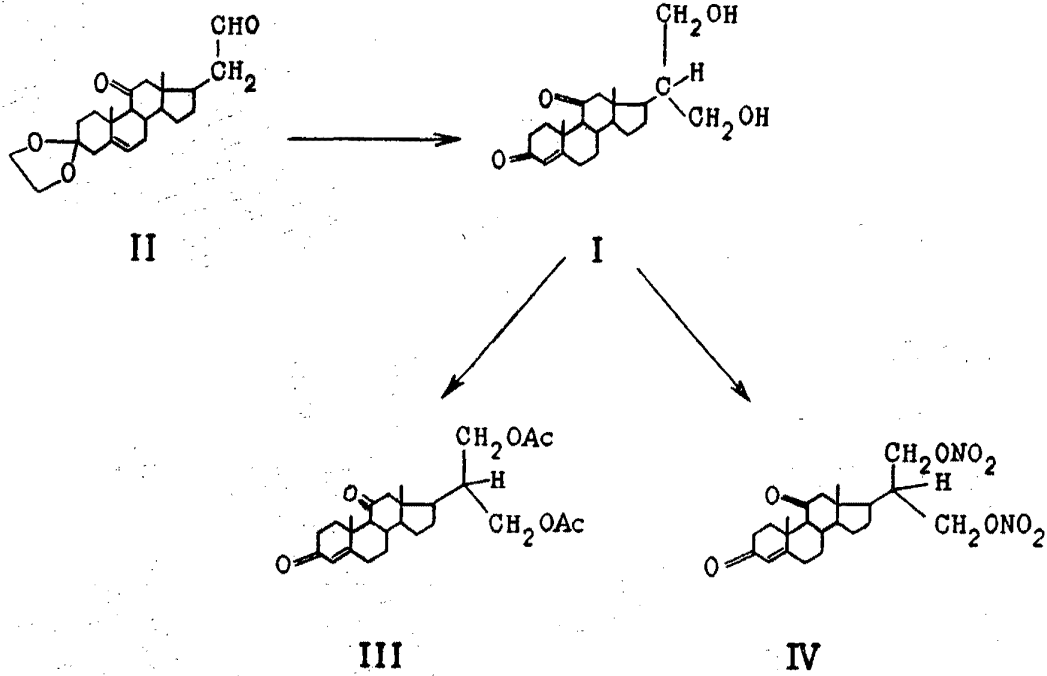
5 Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1943

P. *[Handwritten signature]*



269699



Handwritten signature or initials.