

269700

P.- 21.231
Nº 533 4º Div/E

269700



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

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:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUES-
TOS ESTEROIDES 3-OXO Δ^4 -POLIHIDROXILADOS "

La presente invención en la realización de
la cual han participado los Sres. Daniel BERTIN, Hubert
FRITEL y Lucien NEDELEC, tiene por objeto un procedi-
miento de preparación de nuevos compuestos esteroides -
5 3-oxo Δ^4 -polihidroxiados, y más particularmente el -
21-hidroxi 20, 20-bis-hidroximetil 3,11-dioxo Δ^4 -preg-
neno (1).- Este compuesto se caracteriza por una acti-
vidad farmacodinámica interesante y notablemente por su
acción cardiotrópica pronunciada, acompañada de una ac-
10 ción dilatadora de los vasos coronarios.

269700



El procedimiento de preparación del compuesto (I), objeto de la invención, está caracterizado esencialmente en que se introducen, por la reacción de Tollens, dos grupos hidroximetilo en la posición 20 del 3-etilenodioxo 11,21-dioxo Δ^5 -pregneno (II), se libera el grupo cetona en 3, con trasposición del doble enlace 5,6 a 4,5 y se obtiene el 21-hidroxi 20,20-bis-hidroximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (I), y se transforma éste, si llega el caso, en el éster deseado de un ácido orgánico o mineral, tal como:

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

Un modo de ejecución no limitativo del procedimiento mencionado arriba, está caracterizado por que la reacción de Tollens se efectúa por medio de formol saturado de cal en dimetilformamida, y la liberación del grupo cetona en 3, con trasposición del doble enlace de 5,6 a 4,5, se efectúa por acción del ácido clorhídrico.

La esterificación de las funciones alcohol, se efectúa por la 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 por un ácido mineral, tal como el ácido nítrico fumante.

El siguiente ejemplo ilustra la invención; y no presenta ningún carácter limitativo.

EJEMPLO:- Preparación del 21-hidroxi 20,20-bis-hidroximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (I) y de sus ésteres.

269700



OPERACIÓN A:- Preparación del 21-hidroxi-20,20-bis-hi-
droximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno (I).

Se prepara una solución de 2 g del compues-
to (II) en 90 cm³ de dimetilformamida y 25 cm³ de agua,
5 después se añaden rápidamente, agitándo y a 50° C, 30 -
cm³ de formol al 30% saturado de cal, después 0,5 g de
cal apagada, se continúa agitándo durante 4 horas, mante-
niendo el medio alcalino por adición de cal.- Por otra
parte, se aumenta progresivamente la temperatura del me-
10 dio reaccionante, aproximadamente 5° C. por hora de agi-
tación, de manera que se alcancen 70° C en la cuarta ho-
ra.- Al final de la reacción, se enfría a +10° C y se
añaden 60 cm³ de una solución normal de ácido clorhídri-
co, hasta un pH de 4 a 5.- El residuo formado se fil-
15 tra.- Se separa el residuo por filtración.- El filtro
se lava con agua y los filtrados se reúnen, se acidifi-
can por adición de ácido clorhídrico hasta pH 1, des-
pués se mantienen durante una hora en nitrógeno a 45° C,
a continuación se enfría la mezcla reaccionante y se -
20 efectúa una extracción en varias veces, con cloruro de
metileno o cloroformo.

Las fases orgánicas se reúnen, se lavan su-
cesivamente con agua, con una solución al 10% de carbo-
nato de sodio y nuevamente con agua.- Las aguas de la-
25 vado se vuelven a extraer con el mismo disolvente que -
se añade a continuación a los extractos reunidos.- Fi-
nalmente, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapo-
ra a sequedad.- El residuo se disuelve en 15 cm³ de cloru-
ro de metileno y se cromatografía sobre gel de sílice.

30 Se efectúa una elución con cloruro de meti-



leno al 3,5% de metanol y se elimina éste eluido.

Una nueva elución con cloruro de metileno - al 6% de metanol, permite aislar 0,160 g del compuesto (I).

5 Este producto puede ser purificado por disolución en caliente con n-butanol, acompañada de recristalizaciones repetidas.

Se obtiene el producto cuyo punto de fusión es P.F. = 244-246° C, $\alpha_D^{20} = +130,42$ ($c = 0,49\%$ etanol).- Es medianamente soluble en alcohol, ligeramente soluble en cal con agua caliente, poco soluble en cloroformo, insoluble en el éter isopropílico y en benceno.

Análisis: - $C_{25}H_{34}O_5 = 390,50$

Calculado:- C% 70,74 H% 8,78

15 Obtenido: 71,0 9,1

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El compuesto de partida (II) ha sido preparado según el procedimiento descrito en la solicitud de patente de a nombre de la Sociedad solicitante, titulada: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS 3-OXC Δ^4 -ESTEROIDES".

25 OPERACION B:- Preparación del 21-nitrato 20,20-bis-nitratometil 5,11-dioxo Δ^4 -pregneno (III).

Se introduce lentamente en 1,5 cm³ de anhídrido acético enfriado a -15° C, 0,5 cm³ de ácido nítrico fumante, agitándolo en atmósfera de nitrógeno, después se añade aproximadamente en 1 minuto, a una tempe

26970



ratura del orden de -10° C, 60 mg del compuesto (I) -
trihidroxilado.- Se deja que continúe la reacción, agi-
tando a -10° C, durante 20 minutos aproximadamente, se-
vierte a continuación la mezcla reaccionante sobre hie-
5 lo.- Se extrae el precipitado gomoso dos veces con clo-
ruro de metileno.

Los extractos orgánicos reunidos se lavan -
sucesivamente con agua, con una solución al 10% de bi-
carbonato de sodio, de nuevo con agua, se secan sobre -
10 sulfato de magnesio y se evaporan a sequedad.- El residuo
resinoso obtenido cristaliza añadiendo etanol.

El producto bruto se purifica por disolu-
ción en caliente en etanol, y cristalización en frío. -
Se obtienen 60 mg del compuesto (III) trinitrado, P.F.-
15 = $180 - 182^{\circ}$ C.

Es soluble en acetona, benceno y cloroformo,
poco soluble en alcohol e insoluble en el agua.

Análisis: - $C_{23}H_{31}O_{11}N_3 = 525,50$
20 Calculado: - C% 52,57 H% 5,94
Obtenido: - 52,8 6,1

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Esta solicitud, que corresponde a la presen-
tada en Francia, el 10 de Agosto de 1960, bajo el número
4V. 855.529, se acoge a los beneficios del artículo 51 -
25 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



269700

- N O P A -

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de ésta Patente de In-
vención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1º.- Procedimiento de preparación del 21-
hidroxi 20,20-bis-hidroximetil 3,11-dioxo Δ^4 -pregneno,
caracterizado porque se introducen, por reacción de Tol-
lens, dos grupos hidroximetil en la posición 20 del 3-
etilenodioxo 11,21-dioxo Δ^5 -pregneno, se libera la fun-
ción cetona en 3, con trasposición del doble enlace 5,6
a 4,5, y se obtiene el 21-hidroxi 20,20-bis-hidroxime-
15 til 3,11-dioxo Δ^5 -pregneno, que se puede, llegado el -
caso, transformar en el ester deseado de un ácido orgá-
nico o mineral.

20 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 libe-
ración del grupo cetona en 3, con trasposición del do-
ble enlace 5,6 a 4,5 se efectúa por acción del ácido --
clorhídrico.

25 3º.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUE-
VOS COMPUESTOS ESTEROIDES 3-OXO Δ^4 -POLIHIDROXILADGS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

269700



antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

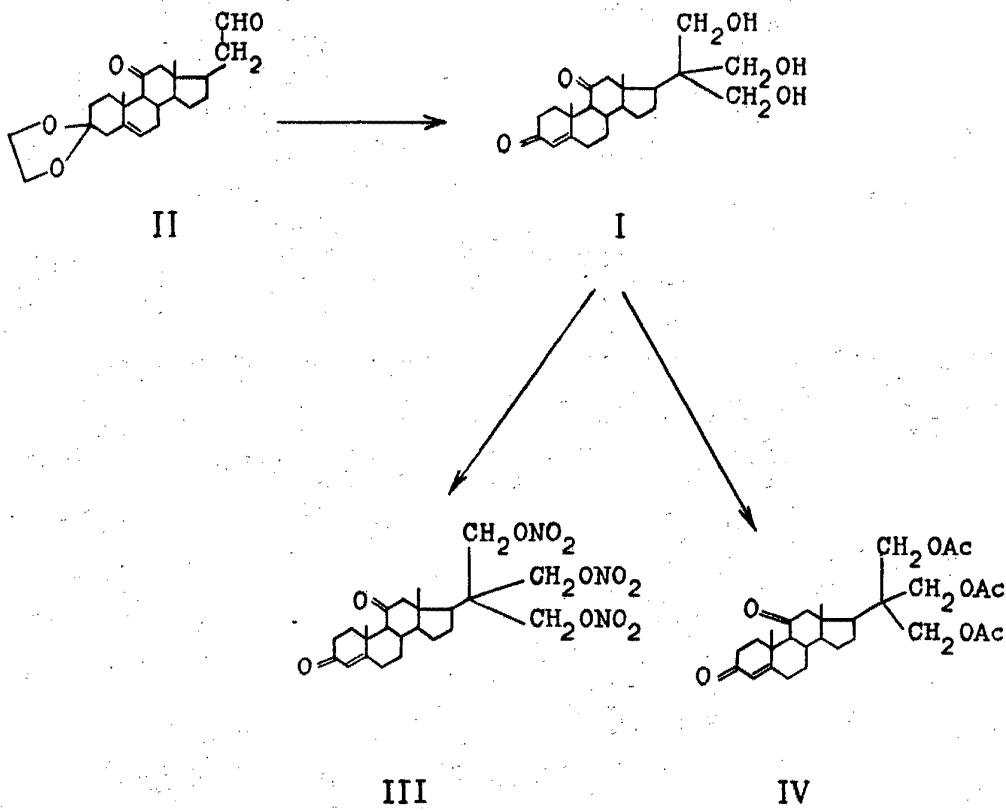
Esta Memoria consta de siete hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 14 de Mayo de 1902

P.A.



263700



Auth