

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

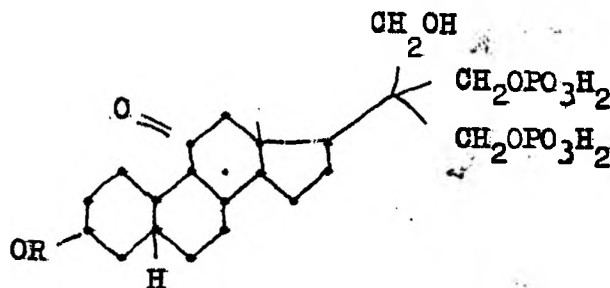
e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 3 ALFA-ACILOXI 11-OXO 20,20-BIS-FOSFATOMETIL 21-HIDROXI 5 BETA-PREGNANOS"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos compuestos derivados de un bis-hidroximetil pregnano y, más particularmente, de los 3 alfa-aciloxi 11-oxo-20,20-bis-fosfatometil 21-hidroxi 5 beta-pregnanos de la fórmula general I:



273310

28 MAR



en la cual R representa el radical acilo de un ácido orgánico, especialmente, el 3 alfa-acetoxi 11-oxo 20,20-bis-fosfatometil 21-hidroxi 5 beta-pregnano (I, con R = COCH₃).

Los nuevos compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención, presentan una notable actividad vasodilatadora sobre los vasos coronarios. Además, son solubles en agua, lo que permite su administración por vía transcutánea.

El presente procedimiento se caracteriza, esencialmente, porque se somete un 3alfa-aciloxi 11-oxo 20,20-bis-hidroximetil 21-hidroxi 5beta-pregnano, II, a la acción de un derivado funcional del ácido fosfórico, tal como un halógeno fosfonato de dibencilo, obteniéndose en este último caso un 3alfa-aciloxi 11-oxo 20,20-bis-dibencil fosfatometil 21-hidroxi 5beta-pregnano, III, cuyos grupos 20,20-bis-dibencil fosfatometilo se someten a hidrogenólisis, obteniéndose el 3alfa-aciloxi 20-20-bis-fosfatometil 21-hidroxi 5beta-pregnano buscado. Para llegar al compuesto I con R = COCH₃, se utiliza, siguiendo la serie de reacciones indicadas a continuación, el 3alfa-acetoxi 11-oxo 20,20-bis-hidroximetil 21-hidroxi 5 beta-pregnano como punto de partida.

En sus modos de ejecución, el procedimiento anterior puede estar todavía caracterizado por los puntos siguientes:

- el derivado funcional del ácido fosfórico empleado es el clorofosfonato de dibencilo en forma de una solución etérea;

- la hidrogenólisis de los grupos 20,20-bis-dibencil fosfatometilo del compuesto III, se efectúa en presencia de negro paladiado en medio metanólico.

Bien entendido que se puede igualmente efectuar la fosfatación por acción del oxiclорuro de fósforo.

El ejemplo siguiente, ilustrado por la figura adjunta, hará comprender mejor la invención. No presenta ningún carác-

28 MAR 1961

275910

ter limitativo.

Ejemplo: Preparación del 3alfa-acetoxi 11-oxo 20,20-bis(fosfatometil) 21-hidroxi 5beta-pregnano (I, con R = COCH₃)

Etapas A: Preparación del 3alfa-acetoxi 11-oxo 20,20-bis-(dibencilfosfatometil) 21-hidroxi 5beta-pregnano, III.

Se introducen 145 mg de 3alfa-acetoxi 11-oxo 20,20-bis-hidroximetil 21-hidroxi 5 beta-pregnano, II, en 1,5 cm³ de piridina, se enfria a -20° C, se añaden 1,6 cm³ de una solución etérea de 1 mM/cm³ de clorofosfonato de dibencilo, se agita a la misma temperatura durante 2 horas aproximadamente, y se deja en reposo durante una noche, bajo nitrógeno a -10° C.

Seguidamente, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, extrayéndose después, en varias veces, con cloruro de metileno, se lavan los extractos reunidos, sucesivamente, con agua, con una solución acuosa al 10% de carbonato sódico, con agua y con agua salada. Se seca la solución sobre sulfato de magnesio y se la somete a destilación. Se obtiene un aceite que contiene el compuesto III, el cual se fracciona por cromatografías sucesivas sobre silicagel y silicatos de magnesio, con eluciones con cloruro de metileno al 2% de metanol. Se obtienen 190 mg del compuesto III bruto, el cual se emplea tal cual para la etapa siguiente.

El compuesto no está descrito en la bibliografía.

El compuesto de partida II, ha sido descrito en la patente nº 268.249.

Etapas B: Preparación del 3alfa-acetoxi 11-oxo 20,20-bis-(fosfatometil) 21-hidroxi 5beta-pregnano (I, con R = COCH₃)

Se cubren 170 mg del compuesto III con 8 cm³ de etanol, se añaden 40 mg de negro paladiado al 10% de paladio, y se somete

27591028 MAR



5 La mezcla, bajo agitación, a hidrogenación durante 90 segundos. Seguidamente, se filtra y se evapora la solución a vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo resinoso con éter, se filtra y se obtienen 104 mg de compuesto I, P.F. poco preciso hacia los 150°C.

Este compuesto es soluble en agua, alcohol y álcalis diluidos acuosos; insoluble en éter y benceno.

Análisis : $C_{25}H_{42}O_{12}P_2 = 596,52$

10 Calculado: C% 50,33 H% 7,10 P% 10,38

Encontrado: 50,1 6,9 10,6

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

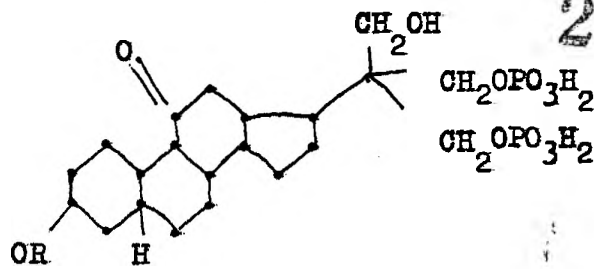
15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 29 de Marzo de 1.961, bajo el Número PV. 857.165, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20 N O T A

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

25 1ª. - Procedimiento de preparación de los 3alfa-aciloxi 11-oxo 20,20-bis-fosfatometil 21-hidroxi 5beta-pregnanos, de la fórmula general siguiente, I:

28 MAR 1951



5

en la cual R representa el radical acilo de un ácido orgánico y, más particularmente, el 3alfa-acetoxi 11-oxo 20,20-bis-fosfatometil 21-hidroxi 5beta-pregnano (I, con R = COCH₃), caracterizado porque se someten los 3alfa-aciloxi 11-oxo 20,20-bis-hidroximetil 5beta-pregnanos, a la acción de un derivado funcional del ácido fosfórico, tal como un halógeno fosfonato de dibencilo, se obtiene el 20,20-bis-dibencil fosfatometil pregnano correspondiente, y, en este último caso, se someten a hidrogenólisis los grupos 20,20-bis-dibencil fosfatometilo.

15

2ª. - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado funcional del ácido fosfórico empleado es el clorofosfonato de dibencilo en forma de una solución etérea.

20

3ª. - Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque la hidrogenólisis de los grupos dibencil fosfato se efectúa en presencia de negro paladiado en medio metanólico.

4ª. - Procedimiento de preparación de 3 alfa-aciloxi 11-oxo 20,20-bis-fosfatometil 21-hidroxi 5 beta-pregnanos.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines



28 MAR

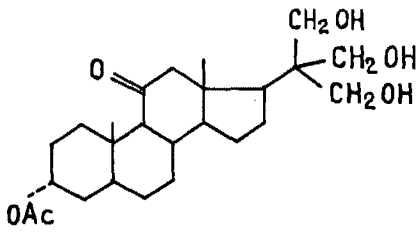
275910

que se han especificado.

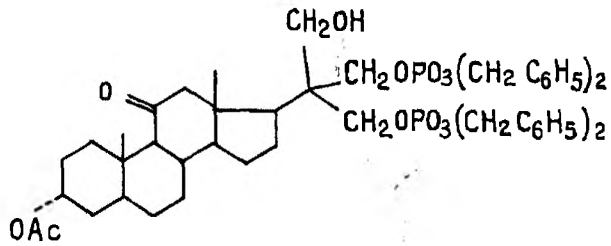
La presente Memoria consta de cinco hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 28 MAR. 1962

P. A.
Alberto de Elzaburu
For Poder.
[Handwritten signature]

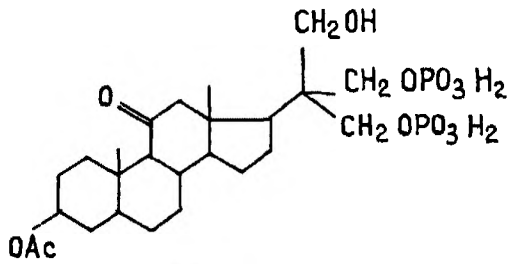


II



III

275910



I
(con R=Ac)

Roberto de Elzaburu
Por Poderes