

29 ENE 1963

P.- 23.385



AF/WT/RB/8377 N° 692B

29.

282100

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

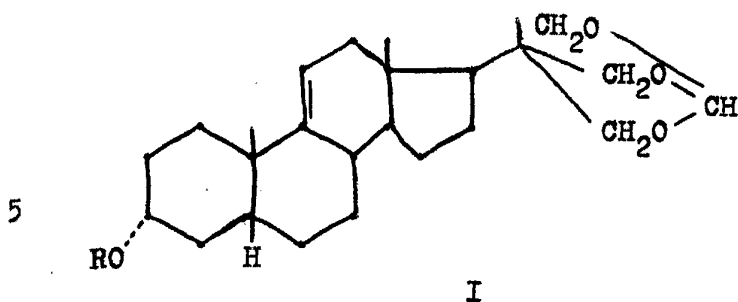
por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa,  
establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Fran-  
cia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS  
ESTEROIDES"

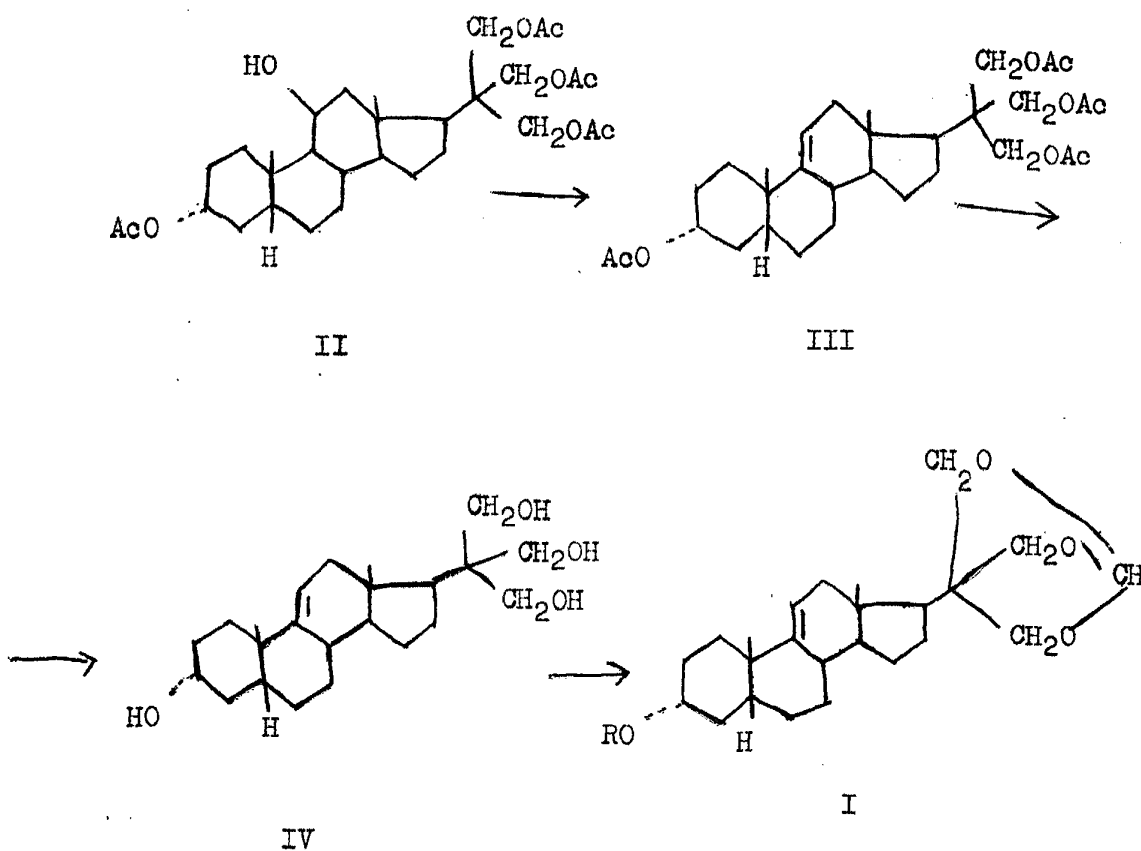
=====

La presente invención tiene por objeto un procedimien-  
to de preparación de nuevos compuestos esteroides, a saber  
el 1'-/3 alfa-hidroxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/  
3',5',8'-trioxo-biciclo /2,2,2/-octano y sus esteres de  
5 ácidos orgánicos, especialmente acetato, que responden a  
la fórmula general I:



en la cual R representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico inferior, tal como el radical acetilo, los cuales son utilizables, especialmente, para el tratamiento de los espasmos de origen vascular y/o visceral.

El presente procedimiento está ilustrado por el esquema de reacción siguiente:



282100



donde R tiene la significación arriba indicada y Ao representa el radical acilo de un ácido orgánico inferior.

Este procedimiento está caracterizado esencialmente por que se deshidrata en 9-11 un 3alfa, 21-diaciloxi 20, 20-bis-(aciloximetil) 11beta-hidroxi 5beta-pregnano (II), por medio de un agente deshidratante, tal como el ácido perclórico, en ácido acético o cloruro de metano-sulfonilo y piridina en dimetilformamida, se somete el 3alfa, 21-diaciloxi 20, 20-bis-(aciloximetil) 5beta-pregn(9(11))-eno (III) obtenido a la acción de un agente alcalino, tal como la lejía de sosa, se condensa el 3alfa, 21-dihidroxi 20, 20-bis-(hidroximetil) 5beta-pregn 9(11)-eno (IV) formado con un ortoformiato de un alcohol inferior, en presencia de un catalizador tal como ácido p-tolueno sulfónico, y se obtiene el 1'-(3alfa-hidroxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl) 3', 5', 8'-trioxa biciclo (2,2,2)-octano I (R=H), que se puede transformar en éster (I, R= radical acilo de un ácido orgánico inferior) por medio de un ácido orgánico inferior o de un derivado funcional de éste.

El ejemplo siguiente ilustra el procedimiento sin presentar, sin embargo, carácter limitativo.

Ejemplo : Preparación del 1'-(3alfa-hidroxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl) 3', 5', 8'-trioxa biciclo /2,2,2/-octano (I, con R=H) y de su acetato (I, con R=COCH<sub>3</sub>)

Etapa A : Preparación del 3alfa, 21-diacetoxi 20, 20-bis-(acetoximetil) 5beta-pregn 9(11)-eno (III)

Se disuelven 5,649 g de 3alfa, 21-diacetoxi 20, 20-bis-(acetoximetil) 11beta-hidroxi 5beta-pregnano (II), en 85 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se añaden, después, bajo agita-

282100



ción, 1,7 cm<sup>3</sup> de ácido perclórico al 65%. Se deja en  
reposo durante 4 horas aproximadamente, bajo nitrógeno,  
y después se vierte la solución obtenida en 600 cm<sup>3</sup> de mez-  
cla de agua y hielo. Seguidamente, se extrae en varias  
5 veces con cloruro de metileno, se lavan los extractos  
reunidos sucesivamente con agua, con una solución acuosa  
al 10% de bicarbonato sódico, y con agua, se secan sobre  
sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. Se -  
obtiene el compuesto III bruto, que se emplea tal cual  
10 para la etapa siguiente de la síntesis. No obstante,  
puede ser purificado por cromatografía sobre silica-  
to de magnesio, con elución por medio del cloruro de  
metileno al 1% de metanol.

Este compuesto, soluble en alcohol, éter, acetona  
15 benceno y cloroformo, no está descrito en la bibliografía.

El compuesto de partida, el 3alfa, 21-diacetoxi  
20,20-bis-(acetoximetil) 11beta-hidroxi 5beta-pregnano  
(II), ha sido preparado según el procedimiento que con-  
siste en condensar el cianacetato de etilo con 3alfa-ace-  
20 toxi 11.17-dioxo (5beta)-androstano, de manera que se  
obtenga el éster etílico del ácido 3alfa-acetoxi 11-oxo  
20-ciano  $\Delta^{17(20)}$  5beta-pregnano 21-oico, reducir el do-  
ble enlace 17-20 de éste por hidrogenación catalítica,  
lo que conduce al éster etílico del ácido 3alfa-acetoxi  
25 11-oxo 20-ciano 5beta-pregnano 21-oico, someter, segui-  
damente, el producto reducido a la acción de una base  
alcalina, y obtener por saponificación del éster en 21 y  
por hidrólisis simultánea del grupo ciano en 20, el ácido  
3alfa-hidroxi 11-oxo 20-carboxi 5beta-pregnano 21-oico,  
30 esterificar las dos funciones ácidas carboxílicas de éste



por la acción de un alcohol alifático inferior, tal como metanol, en presencia de un agente deshidratante, tal como ácido clorhídrico gaseoso, y obtener el éster metílico del ácido 3alfa-hidroxi 11-oxo 20-carbometoxi 5beta-pregnano 21-oico, esterificar el hidroxilo en 3 de este último compuesto haciéndolo reaccionar con el 2,3-dihidro pirano de manera que se obtenga el éster metílico del ácido 3alfa-/2'-tetrahidropiraniiloxi/ 11-oxo 20-carbometoxi 5beta-pregnano 21-oico, condensar el benciloxi clorometano con el compuesto esterificado, previamente transformado en derivado sódico, y obtener el éster metílico del ácido 3alfa-/2'-tetrahidropiraniiloxi/ 11-oxo 20-carbometoxi 20-benciloximetil 5beta-pregnano 21-oico, del cual se libera el hidroxilo en 3 por hidrólisis ácida, y obtener el éster metílico del ácido 3alfa-hidroxi 11-oxo 20-carbometoxi 20-benciloximetil 5beta-pregnano 21-oico, someter éste a la acción de un hidruro mixto como el hidruro mixto de litio y aluminio, de manera que se reduzca simultáneamente la función cetona en 11 y los grupos carbometoxi, y obtener el 3alfa, 11beta, 21-trihidroxi 20-hidroximetil 20-benciloximetil 5beta-pregnano, efectuar la hidrogenólisis catalítica de éste último, y obtener el 3alfa, 11 beta, 21-trihidroxi 20,20-bis-hidroximetil 5beta-pregnano, del cual se esterifican las funciones alcoholes en 3,21 y 20,20 por medio de ácido acético o de uno de sus derivados funcionales, y obtener, finalmente, el 3alfa, 21-diacetoxi 11beta-hidroxi 20,20-bis-acetoximetil 5beta-pregnano.

Etapa B : Preparación del 3alfa, 21-dihidroxi 20,20-bis-  
(hidroximetil) 5beta-pregn 9(11)-eno (IV)

282100



Se disuelven 5,442 g. de compuesto III bruto en 54 cm<sup>3</sup> de etanol, se lleva a reflujo, y se añade en algunos minutos:

- 5
- Lejía de sosa . . . . . 8,15 cm<sup>3</sup>
  - Agua . . . . . 11 cm<sup>3</sup>

10 Se mantiene la mezcla de reacción a reflujo bajo agitación, durante 20 minutos aproximadamente, se añaden después 150 cm<sup>3</sup> de mezcla agua y hielo, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca, se empasta con dioxano, y se seca.

Se obtienen 3,278 g de compuesto IV, de P.F. = 266°C.  $\alpha_D^{20} = + 16^{\circ} \pm 3$  (c = 0,1%, en etanol).

15 Es muy poco soluble en acetona, alcohol y éter, e insoluble en cloroformo.

Análisis : C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> = 378,53  
 Calculado : C% 72,98 H% 10,12 O% 16,91  
 Encontrado : 73,2 10,0 17,3

20 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapas C : Preparación del 1'-/3alfa-hidroxi 5beta-androst  
9(11)-eno 17beta-yl/\_3',\_5',\_8'-trioxa bicyclo  
2,2,2-octano (I, con R = H)

Se prepara la suspensión siguiente:

- 25
- Compuesto IV . . . . . 3,250 g
  - Dioxano . . . . . 4,4 cm<sup>3</sup>
  - Acido p-tolueno sulfónico . . . . . 65 mg

30 Se la somete a agitación, y se añaden, de una vez y a 37-38°C. 1,40 cm<sup>3</sup> de ortoformiato de etilo, y después, en 30 minutos, 2,80 cm<sup>3</sup> del mismo compuesto. Después de

282100



2 horas de reacción, se deja enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se añaden después, sucesivamente, 1 cm<sup>3</sup> de piridina y 5 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico. Seguidamente, se diluye lentamente por adición de 50 cm<sup>3</sup> de agua, se agita durante aproximadamente 1 horas, se filtra con succión el precipitado formado, se lava sucesivamente con agua, con alcohol al 50%, con alcohol y con éter isopropílico, y se seca. Se obtienen 2,69 g de compuesto I (con R = H), que se purifica por recristalización en etanol. P.F. = 255°C.

Este compuesto es un producto cristalizado, incoloro, soluble en cloroformo y poco soluble en alcohol y éter.

No está descrito en la bibliografía.

El 1'-/3alfa-hidroxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/ 3',5',8'-trioxa biciclo /2,2,2/octano (I, con R = H), puede ser esterificado por acción de anhídrido acético en piridina.

Así, se ponen en suspensión a la temperatura ambiente, 84 mg de compuesto I (R = H) en 0,8 cm<sup>3</sup> de piridina y 0,4 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético, se calienta hacia 40°C a fin de obtener la disolución, se agita durante 1 hora y 30 minutos aproximadamente, y después se deja en reposo la solución obtenida, a 22-24°C, durante 2 horas 15 minutos aproximadamente. Seguidamente, se añade una mezcla de agua y hielo, se filtra con succión el precipitado cristalizado aparecido, se lava con agua y se seca. Se obtienen 90 mg de compuesto I (con R = - COCH<sub>3</sub>), de P.F. 232°C.



Este compuesto es un producto cristalizado, incoloro, muy soluble en cloroformo y poco soluble en alcohol, éter y acetona.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 Los productos están dotados de propiedades farmacológicas interesantes. Poseen, especialmente, una acción espasmolítica acompañada de una acción dilatadora de los vasos coronarios, y de una acción vasodilatadora periférica.

10 Pueden ser utilizados para el tratamiento de los espasmos de origen coronario y de los espasmos del sistema arterial o venoso, de la angina de pecho, así como para el tratamiento del asma y de los espasmos bronquiales.

15 El 1'-/3alfa-hidroxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/ 3',5',8'-trioxa biciclo-/2,2,2/-octano y su acetato, son utilizados por vía vaginal, transcutánea o rectal.

Se pueden presentar en forma de soluciones inyectables, de suspensiones inyectables acondicionadas en ampollas, en frascos para varias tomas, en forma de comprimidos y de supositorios.

20

La posología útil se escala entre 5 y 50 mg por día para el adulto, en función de la vía de administración.

25 Las formas farmacéuticas, tales como soluciones o suspensiones inyectables acondicionadas en ampollas, en frascos para varias tomas, en comprimidos y supositorios se preparan según los procedimientos usuales.

30 Estudio farmacológico del 1'-/3alfa-acetoxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/ 3',5',8'-trioxa biciclo 2,2,2-octano

282100



I - Acción sobre el caudal coronario

El estudio de la acción de este cuerpo sobre el caudal coronario ha sido efectuado sobre el corazón aislado del conejo, utilizando una técnica inspirada en Langendorff (Arch. gesam. Physiol., 1895, 61, 291).

En este método, el corazón se suspende de una cánula por la aorta, y se perfunde el sistema coronario por medio de esta cánula, bajo una presión constante de 5 cm de mercurio, con suero de Locke, de pH 7,2 a 7,3, calentado a 37°.

El cuerpo estudiado se pone en solución en etanol, se diluye esta solución por medio del suero de Locke hasta concentración conveniente. Una llave de 3 vías permite hacer pasar instantaneamente del suero de Locke normal al suero que contiene el producto a estudiar.

Gracias a un dispositivo adecuado, se registra el caudal coronario y, paralelamente, las concentraciones ventriculares.

Se ha investigado sistemáticamente la concentración liminar de dicho compuesto, que aumenta netamente el caudal coronario de una tal preparación, y la tabla I a continuación proporciona los resultados obtenidos con este cuerpo, así como en el clorhidrato de papaverina. Mientras que, en estas condiciones experimentales, la concentración liminar activa del clorhidrato de papaverina es de 10 gammas/cm<sup>3</sup>, la del compuesto arriba indicado se sitúa entre 0,01 y 0,05 gammas/cm<sup>3</sup>.

282100

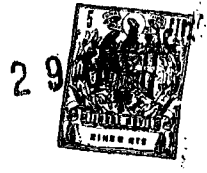


TABLA I

Cuerpo estudiado	Concentración liminar activa en microgramos/cm <sup>3</sup> en el liquido de perfusión	Aumento del caudal coronario en % de la circulación normal
Clorhidrato de papaverina	10	20
1'-/3alfa-acetoxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/ 3', 5', 8'-trioxa biciclo 2,2,2 octano	0,01 a 0,05	20 a 50

Para la concentración de 1 gamma/cm<sup>3</sup>, se comprueba una disminución de la frecuencia de los latidos cardiacos de aproximadamente 20%, y un efecto inotropo positivo - claro, el aumento del caudal coronario, expresado en porcentaje del caudal inicial, alcanza entonces 120%.

II. Determinación del efecto espasmolítico sobre la contracción del intestino aislado del cobaya.

Se suspende un fragmento de ileón de cobaya en una cuba de órgano aislado de 10 cm<sup>3</sup>, que contiene liquido de Tyrode mantenido a 37°C y constantemente oxigenado.

Las contracciones del intestino han sido provocadas por adición de cloruro de bario, acetilcolina o histamina al liquido de Tyrode. El 1'-(3alfa-hidroxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/ 3', 5', 8'-trioxa biciclo /2,2,2/-octano (A) o el 1'-(3alfa-acetoxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/ 3', 5', 8'-trioxa biciclo/2,2,2/-octano (B), han sido añadidos al baño al máximo de la contracción, y se han determinado las concentraciones mínimas de estos cuerpos que provocan la descontracción del órgano.

Por otra parte, se han determinado las concentra-

282100



5 ciones mínimas de estos dos cuerpos que inhiben la acción de una nueva dosis de agente de contracción. Nuestras experiencias han sido efectuadas operando por comparación con el clorhidrato de papaverina, los resultados obtenidos figuran sobre la tabla II adjunta.

III - Determinación del efecto espasmolítico sobre la vesícula biliar aislada del cobaya.

10 Este ensayo ha sido efectuado en las condiciones descritas por CHIRAY, BESANCON y DELSAY (Revue du Foie, 1943 - 2<sup>ème</sup> série) y utilizando la vesícula de cobaya en ayunas después de veinticuatro horas. La contracción se prova por adición de cloruro de bario. El 1'-(3alfa-hidroxi 5beta-andros 9(11)-eno 17beta-yl/3',5',8'-trioxabicielo /2.2.2/-octano (A) utilizado a la concentración  
15 de 10-15 gammas/cm<sup>3</sup>, inhibe la acción de este agente de contracción.

282100



Concentraciones de los cuerpos:  
gammas/cm<sup>3</sup> de baño necesarias  
la descontracción del  
la inhibición de la acción

Cuerpos estudiados	testino de cobaya tyrode histamina
	I
Clorhidrato de papaverina	15
Compuesto A	10
Compuesto B	> 10

282100



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 3 de noviembre de 1961, bajo el número 877.900, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

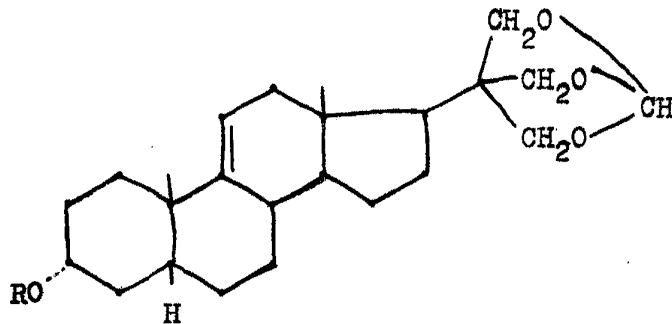
- N O T A -

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

12. - Procedimiento de preparación del 1'-/3alfa-hidroxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/ 3',5',8'-trioxa biciclo /2,2,2/-octano y de sus esteres de ácidos orgánicos que responden a la fórmula general siguiente:

15

20



25

30

en la cual R representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico inferior, tal como el radical acetilo, caracterizado por que se deshidrata en 9-11 un 3alfa, 21-diaciloxi 20,20-bis(aciloximetil) 11beta-hidroxi 5beta-pregnano (II), por medio de un agente deshidratante, tal como el ácido perclórico en ácido acético o el cloruro de metano-sulfonilo y piridina en dimetil formamida, se somete el 3alfa, 21-diaciloxi 20,20-bis-

282100



(aciloximetil) 5beta-preg 9(11)-eno (III) obtenido a la acción de un agente alcalino tal como la lejía de sosa, se condensa el 3alfa, 21-dihidroxi 20,20-bis-(hidroximetil) 5beta-pregn 9(11)-eno (IV) formado, con un ortoformiato de un alcohol inferior en presencia de un catalizador tal como el ácido p-tolueno sulfónico, y se obtiene el 1'- /3alfa-hidroxi 5beta-androst 9(11)-eno 17beta-yl/ 3',5',8'-trioxa biciclo /2,2,2/-octano I(R = H) que se puede transformar en éster (I, R= radical acilo de un ácido orgánico inferior) por medio de un ácido orgánico inferior o de un derivado funcional de éste.

2º.- Procedimiento de preparación según el punto 1, caracterizado porque la esterificación se efectúa por medio de anhídrido acético en piridina.

3º.- Procedimiento de preparación de nuevos compuestos esteroides.

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 catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29, ENE 1963

P.A.

*[Handwritten signature]*  
 Asiento de Elzabur  
 por copia

282100

MIG/10