

285267.

P - 23.779

Nº 709 E

19 FEB 1963



285267

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

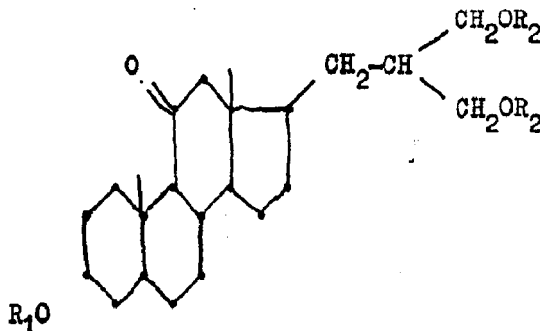
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 3 ALFA-HIDROXI

11-OXO 21,21-BIS-(HIDROXIMETIL) 5 BETA-PREGNANO"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano y de sus esteres simples o múltiples, orgánicos o minerales, de la fórmula general

5





en la cual  $R_1$  representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono.

5  $R_2$  representa hidrógeno, el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o el resto de un ácido mineral.

Los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, están dotados de propiedades farmacológicas interesantes. Especialmente, poseen una acción dilatadora de la coronaria, una acción vasodilatadora periférica y efectos antiespasmódicos.

10 El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula I está resumido en el esquema adjunto. En este esquema, así como en el texto que sigue,  $Ac$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados siguientes:

- 15 -  $Ac$  representa el resto de un ácido alifático inferior - que tiene de 2 a 7 átomos de carbono,
- $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados indicados más arriba,
- $R_3$  y  $R_4$  representan un grupo alcoholo inferior que tiene de 1 a 7 átomos de carbono,
- 20 -  $R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, o  $R_5$  representa el grupo fenilo, representando entonces  $R_6$  hidrógeno

En dicho procedimiento, se degrada la cadena lateral del 3alfa, 20, 21-trihidroxi 11-oxo 5beta-pregnano por medio de ácido peryódico en presencia de un alcohol inferior, tal como metanol, se efectúa la acilación de la función alcohol 3 del cetal dialcohílico del 3alfa-hidroxi 11-oxo 17beta-formil 5beta-androstano, III, resultante, se somete el cetal dialcohílico del 3alfa-aciloxi 11-oxo 17 beta-formil 5beta-androstano, IV, formado, a hidrólisis en acetona acuosa en presencia de un ácido, tal como áci-

25

30

285267



do sulfúrico, se condensa el 3alfa-aciloxi 11-oxo 17beta-formil 5beta-androstano, V, obtenido, con un cianoacetato de alcohol inferior, tal como cianoacetato de etilo, en presencia de mezcla ácido acético-piperidina como catalizador, se reduce por hidrogenación catalítica el doble enlace 20-21 del 3alfa-aciloxi 11-oxo 21-carboalcoxi 21-ciano delta<sup>20</sup> 5beta-pregnano, VI, resultante, se somete a la acción de una base alcalina el 3alfa-aciloxi 11-oxo 21-carboalcoxi 21-ciano 5beta-pregnano, VII, obtenido, se esterifica el 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-dicarboxi 5beta-pregnano, VIII, formado, por acción de un alcohol alifático inferior, tal como metanol, en presencia de un agente deshidratante, tal como ácido clorhídrico, se somete el 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-dicarboalcoxi 5beta-pregnano, IX, obtenido a la acción de un hidruro mixto, como el hidruro mixto de litio y aluminio, se esterifica el 3alfa, 11beta-dihidroxi 21, 21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano, X, resultante, por medio de un derivado funcional de un ácido alifático inferior, se somete el 3alfa-aciloxi 11beta-hidroxi 21,21-bis (aciloximetil) 5beta-pregnano, XI, resultante a la oxidación sulfocrómica, se saponifica el 3alfa-aciloxi 11-oxo 21,21-bis(aciloximetil) 5beta-pregnano, XII, formado por medio de una base alcalina, se obtiene el 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis (hidroximetil) 5beta-pregnano, I ( $R_1 = R_2 = H$ ) que se hace reaccionar, llegado el caso, con una cetona alifática inferior o un aldehído alifático o aralifático inferior, tal como acetona, metiletilcetona, formol, acetaldehído, benzaldehído, se esterifica la cetonida del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano, XIV, formada por medio de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, se hidroliza la cetonida del 3alfa-aciloxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil) 5beta preg-

285267



nano, XV, resultante, se obtiene el 3alfa-aciloxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil)5beta-pregnano, I ( $R_1 = \text{acilo}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ), que se esterifica, llegado el caso, a 3alfa-aciloxi 11-oxo 21,21-bis(aciloximetil) 5beta-pregnano, I ( $R_1 = \text{acilo orgánico}$ ,  $R_2 = \text{ácido orgánico o resto de un ácido mineral}$ ) por medio de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o por acción de un ácido mineral.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

10

EJEMPLO I: Preparación del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis (Hidroximetil) 5beta-pregnano, I.  
 $(R_1 = R_2 = \text{H})$

15

ETAPA A: Preparación del diacetalmetilico de 3alfa-hidroxi 11-oxo 17beta-formil 5beta-androstano, III  
 $(R_3 = \text{CH}_3)$

20

Se introducen, bajo nitrógeno y a la temperatura ambiente, 4,760 gramos de 3alfa, 20 $\beta$ , 21-trihidroxi 11-oxo 5beta-pregnano, II, en 96 cm<sup>3</sup> de metanol, después se añaden 7,2 gramos de ácido peryódico y se guarda bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante una hora y 30 minutos. Seguidamente, se vierte en 300 cm<sup>3</sup> de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico varias veces con agua, y se vuelven a extraer las aguas de lavado con acetato de etilo, se reúnen finalmente los extractos orgánicos, se les lava sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad. Se recoge el residuo en caliente con éter, se concentra, se hiela y se

30

285267



filtran con succión los cristales formados. Se obtienen 4,14  
gramos de compuesto III ( $R_3 = CH_3$ ) que se puede purificar por  
recristalización en éter isopropílico. P.F. = 155°C.

5 Es soluble en alcohol y cloroformo, bastante soluble en  
éter; insoluble en agua.

<u>Análisis</u>	:	$C_{22}H_{36}O_4$	=	364,51
Calculado	:	C% 72,49	H% 9,96	O% 17,56
Encontrado	:	72,3	9,9	17,8

10 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El compuesto de partida II ha sido preparado según el  
método descrito por SARETT, J. Am Chem. Soc. 71, 1165 (1949).

15 Etapa B : Preparación del 3alfa-acetoxi 11-oxo 17beta-  
formil 5beta-androstano, V (Ac = COCH<sub>3</sub>)

Se introducen 3,86 gramos de compuesto III ( $R_3 = CH_3$ )  
en 16 cm<sup>3</sup> de piridina y 8 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético, se deja  
la solución obtenida durante unas tres horas a la temperatura  
ambiente, se vierte después agitando en la mezcla de agua y hie  
20 lo. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con  
agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca. Se  
obtienen 4,159 g de dicetal metílico del 3alfa-acetoxi 11-oxo  
17beta-formil 5beta-androstano, IV (Ac = COCH<sub>3</sub>,  $R_3 = CH_3$ ) bru-  
to, que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la sínte-  
25 sis.

El compuesto IV (Ac = COCH<sub>3</sub>,  $R_3 = CH_3$ ) no está descrito  
en la bibliografía.

Se introducen 4,06 gramos de compuesto IV (Ac = COCH<sub>3</sub>,  
 $R_3 = CH_3$ ) en 160 cm<sup>3</sup> de acetona acuosa y 4,3 cm<sup>3</sup> de ácido sul-  
30 fúrico normal, y se lleva a reflujo durante cuarente minutos -

285267



aproximadamente. Seguidamente, se destilan rápidamente 40 cm<sup>3</sup> de líquido, se enfrían después, se añaden agitando 50 cm<sup>3</sup> de agua, y se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado y se seca. Se obtienen 3,4 gramos de compuesto V (Ac = COCH<sub>3</sub>), que se purifica por recristalización en éter isopropílico, P.F. = 149°C.

Este producto es soluble en acetona, benceno, cloroformo; poco soluble en alcohol y éter isopropílico; insoluble en agua.

Análisis : C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> = 360,48  
Calculado : C% 73,29 H% 8,95 O% 17,75  
Encontrado : 73,1 8,8 18,0

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa C : Preparación del 3alfa-acetoxi 11-oxo 21-carbo-  
etoxi 21-ciano delta<sup>20</sup> 5beta-pregneno, VI AC =  
COCH<sub>3</sub> R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

Se introducen 3,4 gramos de compuesto V (Ac = COCH<sub>3</sub>) en:

benceno	70 cm <sup>3</sup>
ácido acético	3,4 cm <sup>3</sup>
Piperidina	0,34 cm <sup>3</sup>
cianoacetato de etilo	1,6 cm <sup>3</sup>

Se lleva la solución a reflujo bajo nitrógeno durante cinco horas, después se vierte en la mezcla de agua y hielo, se extrae la capa oleosa con cloruro de metileno, se lava el extracto sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca, sobre sulfato de magnesio, se trata con negro animal, se filtra, se concentra

285267



bano vacío, se recoge con una mezcla 1:1 de éter de petróleo-éter isopropílico, se deja cristalizar durante una noche y, - después, se añade una mezcla 7:3 de éter isopropílico-éter de petróleo, se filtran con succión los cristales formados, se lavan con la mezcla arriba mencionada y se secan. Se obtienen 2,730 - gramos de compuesto VI (Ac = COCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) bruto, que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la síntesis. El producto puede ser recristalizado en éter isopropílico, P. F. = 140°C.

Es soluble en alcohol, acetona, benceno y cloroformo; poco soluble en éter isopropílico; insoluble en agua.

Análisis : C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>N = 4,55,57  
Calculado : C% 71,17 H% 8,19 N% 3,07  
Encontrado : 71,3 8,1 3,4

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapas D: Preparación del 3alfa-acetoxi 11-oxo 21-carbo-  
etoxi 21-ciano 5beta-pregnano, VII (Ac = COCH<sub>3</sub>,  
R<sub>3</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

Se ponen en suspensión 0,956 gramos de negro paladiado al 10% de Pd(OH)<sub>2</sub> en 28,8 cm<sup>3</sup> de etanol, y se introduce hidrógeno hasta la saturación del catalizador. Seguidamente, se añade la suspensión siguiente:

Producto VI (Ac = COCH <sub>3</sub> , R <sub>3</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	9,56 gramos
Etanol	160 cm <sup>3</sup>
NaOH N/10	0,8 cm <sup>3</sup>

y se introduce hidrógeno durante diez minutos aproximadamente. Después se filtra la suspensión, se lava el catalizador con etanol, se reúne el filtrado y el etanol de lavado, y se concentran



a vacío. Se obtienen 9,99 gramos de compuesto VII ( $\text{Ac} = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5$ ) bruto, que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 El compuesto VII ( $\text{Ac} = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5$ ) puede ser transformado, por alcoholación con bromuro de etilo, seguida de una acetilación, en 3alfa-acetoxi 11-oxo 21-carboetoxi 21-ciano 21-etil 5beta-pregnano XIII ( $\text{Ac} = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$ ), P.F. = 118°C.

10 Es soluble en acetona, benceno, cloroformo; poco soluble en alcohol y éter isopropílico; insoluble en agua.

Análisis :  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{N} = 485,64$

Calculado : C% 71,72 H% 8,93 N% 2,88

Encontrado : 72,0 9,1 3,0

15 Este compuesto XIII ( $\text{Ac} = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$ ) no está descrito en la bibliografía.

Etapas E: Preparación del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-dicarboxi 5beta-pregnano, VIII

20 Se introducen bajo nitrógeno 4,6 gramos de compuesto VII ( $\text{Ac} = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5$ ) en 15 cm<sup>3</sup> de metanol, se añaden después 10 cm<sup>3</sup> de mezcla:

agua	50 cm <sup>3</sup>
lejía de potasa de 48°Bé	40 cm <sup>3</sup>

25 Seguidamente, se calienta agitando la mezcla reaccionante en un baño hacia 50°C. Después de 15 minutos, se añade el resto de la mezcla arriba indicada, se calienta a unos 135°C agitando y bajo nitrógeno, durante dos horas treinta minutos aproximadamente. Se-



guidamente, se enfría hasta  $+ 5^{\circ}\text{C}$ , se acidifica la solución obtenida hasta  $\text{pH} = 1$  añadiendo ácido clorhídrico al 50%, se extrae con acetato de etilo el precipitado formado, se lava el extracto sucesivamente con agua y varias veces con una solución al 10% de bicarbonato sódico, se acidifica hasta  $\text{pH} = 1$  con ácido clorhídrico al 50%, se vuelve a extraer con acetato de etilo el precipitado nuevamente formado se lava el extracto con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío hasta un volumen de  $20 \text{ cm}^3$  aproximadamente. Seguidamente, se hiela, después se filtra con succión el precipitado cristalino, se lava con acetato de etilo y se seca. Se obtienen 3,55 gramos de compuesto VIII bruto, P.F.  $230 - 235^{\circ}\text{C}$  (con descomposición), que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la síntesis.

Es soluble en alcohol, acetona y álcalis diluidos acuosos, medianamente solubles en acetato de etilo, insoluble en agua, éter, benceno, cloroformo y ácidos diluidos acuosos.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa F: Preparación de 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-dicarbometoxi 5beta-pregnano, IX ( $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ )

Se introducen 3,635 gramos de compuesto VIII en una solución de ácido clorhídrico al 8% en metanol, se lleva la mezcla reaccionante a reflujo durante una hora aproximadamente, se enfría después la solución, se vierte en la mezcla de agua y hielo, se extrae con cloruro de metileno el precipitado formado, se lava el extracto sucesivamente con agua, con una solución al 10% de bicarbonato de sodio y con agua, hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad.

El residuo se recoge con éter isopropílico, se lleva a reflujo, después se hiela, se filtran con succión los cristales formados, y se secan. Se obtienen 3,242 gramos de compuesto IX ( $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ ), P.F.



= 129 - 130°C, que se puede purificar por recristalización en éter.

Es soluble en alcohol, acetona, benceno y cloroformo; poco soluble en éter; insoluble en agua.

5

Análisis :  $C_{25}H_{38}O_6 = 434,55$

Calculado : C% 69,10 H% 8,82

Encontrado : 69,0 8,7

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10

Etapas G: Preparación del 3alfa, 11beta-dihidroxi 21,21-bis (hidroximetil)5beta-pregnano, X

15

En el espacio de cinco minutos y a una temperatura de 15-20°C, se introducen en 60 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano 2,3 gramos de hidruro de aluminio y litio, se añade después una solución de 2 gramos de compuesto IX (R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>) en 43 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante cinco horas y media aproximadamente. Seguidamente, se destruye el exceso de hidruro por adición lenta de acetato de etilo. A continuación, se añaden lentamente 50 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de cloruro sódico, se separa la fase orgánica, se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad.

20

25

Se obtienen 1,825 gramos de compuesto X bruto, que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la síntesis. Es soluble en acetato de etilo.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapas H: Preparación del 3alfa-acetoxi 11-beta-hidroxi 21, 21-bis (acetoximetil) 5-beta-pregnano, XI (Ac = COCH<sub>3</sub>)

30



Se disuelven 1,825 gramos de compuesto X en 14 cm<sup>3</sup> de piridina, se añaden después 5,25 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético, y se deja en reposo la mezcla reaccionante a la temperatura ambiente durante 3 horas aproximadamente. Seguidamente, se vierte dicha mezcla en la mezcla de agua y hielo, se extrae con cloruro de metileno el precipitado formado, se lava el extracto sucesivamente con ácido acético 2 N, con agua, con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. Se obtienen 2,26 gramos de compuesto XI (Ac = COCH<sub>3</sub>) bruto, que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la síntesis, El producto puede ser purificado por cromatografía sobre solicato de magnesio, eluyendo con cloruro de metileno al 1% de metanol. Es soluble en éter y cloroformo; insoluble en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapas I: Preparación del 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,21-bis (acetoximetil) 5beta-pregnano, XII (Ac = COCH<sub>3</sub>)

Bajo agitación y a la temperatura ambiente, se disuelven 1,7 gramos de compuesto IX (Ac = COCH<sub>3</sub>) bruto, en 68 cm<sup>3</sup> de acetona. Después se enfría la solución obtenida hasta + 5°C y se añade 1 cm<sup>3</sup> de una solución de la mezcla sulfoocrómica siguiente:

anhídrido crómico	13,36 gramos
ácido sulfúrico concentrado	11,5 cm <sup>3</sup>
agua	50 cm <sup>3</sup>

Se deja aumentar la temperatura hasta + 10°C y se añaden todavía 0,5 cm<sup>3</sup> de la mezcla arriba indicada. Al cabo de media hora de agitación a una temperatura situada entre + 10 y + 15°C, se des-

285267



truye el exceso de oxidante mediante adición de 8 cm<sup>3</sup> de metanol. Se continúa la agitación durante 15 minutos aproximadamente, y después se neutraliza la solución por adición de bicarbonato sódico. Al tratamiento bajo agitación con negro animal, precede un nuevo periodo de agitación de veinte minutos. Seguidamente, se filtra, se añade una pequeña cantidad de piridina, se concentra, se cromatografía el residuo obtenido en forma de aceite sobre silicato de magnesio, eluyendo con cloruro de metileno al 1% de metanol. Se obtienen 1,247 g de compuesto XII (Ac = COCH<sub>3</sub>) bruto, que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la síntesis. Es soluble en acetona y clorofomo.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa J: Preparación del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis  
(hidroximetil) 5beta-pregnano, I (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H).

Se disuelven a reflujo 1,247 g de compuesto XII (Ac = COCH<sub>3</sub>) en 12,5 cm<sup>3</sup> de etanol, y después se añade la solución siguiente:

Lejía de sosa	1,88 cm <sup>3</sup>
Agua	2,5 cm <sup>3</sup>

Se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante veinte minutos, se vierte después en la mezcla de agua y hielo, se extrae con acetato de etilo, se lava el extracto sucesivamente con ácido clorhídrico al 25%, con agua, con una solución de bicarbonato sódico y con agua, hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se recoge en isopropanol, se hace cristalizar el producto, se añade acetato de etilo, se filtran con succión y secan los cristales obtenidos.

285267



Seguidamente, se efectúan dos cristalizaciones sucesivas en acetato de etilo, obteniéndose 389 mg de compuesto I ( $R_1 = R_2 = H$ ), P.F. 162-163°C sobre el bloque de Kofler,  $\alpha_D^{20} = +68,3$  ( $c = 0,5\%$ , en etanol).

5 Este producto es soluble en alcohol, poco soluble en acetona y cloroformo; insoluble en agua, éter, benceno y propilén-glicol.

10 Análisis :  $C_{23}H_{38}O_4 = 378,53$   
Calculado :  $C\% 72,98$  H 10,12  
Encontrado : 73,2 10,0

Este producto no está descrito en la bibliografía.

EJEMPLO II : Esteres del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis (hidroximetil)5beta-pregnano.

15 El 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis (hidroximetil) 5beta-pregnano, I ( $R_1 = R_2 = H$ ) puede ser esterificado en forma de esteressimples, dobles o mixtos, de ácidos orgánicos, y minerales, tales como el 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,21-bis(nitratometil)5beta-pregnano, I ( $R_1 = COCH_3$ ),  $R_2 = NO_2$ ), y el 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano, I ( $R_1 = COCH_3$ ,  $R_2 = H$ ).

20 Estos compuestos se preparan de la manera siguiente:

A) Preparación del compuesto I ( $R_1 = COCH_3$ ,  $R_2 = H$ )

25 Se ponen en suspensión a 20-25°C. 400 mg de compuesto I ( $R_1 = R_2 = H$ ) en 18 cm<sup>3</sup> de acetona, se añaden después 0,05 cm<sup>3</sup> de ácido perclórico al 65%. Se agita durante dos horas y media a la temperatura ambiente, después se neutraliza la solución obtenida añadiendo carbonato sódico en exceso, se continúa la agitación durante una hora todavía, se filtra seguidamente y se concentra el filtrado a vacío, en presencia de un poco de piridina. Se obtienen así 536 mg de la acetonida del 3alfa-hidroxi

285267



11-oxo 21,21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano, XVI ( $R_5 = R_6 = CH_3$ ) bruto, que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 El compuesto XVI ( $R_5 = R_{6le} = CH_3$ ) bruto, tenido precedentemente, se recoge en 4 cm<sup>3</sup> de piridina y se añaden, bajo nitrógeno, 2 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Seguidamente, se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, se añade después hielo, se extrae varias veces con cloruro de metileno el precipitado formado, se lavan los extractos reunidos, sucesivamente, con ácido clorhídrico 2 N, con agua, con una solución diluida de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo vacío. Se obtienen 557 mg de acetonida del 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano, XV ( $R_1 = COCH_3, R_5 = R_6 = CH_3$ ) bruto, que se emplea tal cual para la etapa siguiente de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 La totalidad del compuesto XV ( $R_1=COCH_3, R_5=R_6=CH_3$ ), obtenido como se ha descrito arriba, se recoge en 5 cm<sup>3</sup> de metanol, se añaden 0,1 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 6 N a la temperatura ambiente, se agita durante una hora aproximadamente y se vierte en agua. Seguidamente, se extrae con cloruro de metileno en varias veces el precipitado formado, se lavan sucesivamente los extractos reunidos con una solución diluida de bicarbonato sódico y con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad bajo vacío, Se cromatografía el residuo sobre silicato de magnesio, eluyendo con cloruro de metileno al 3% y al 5% de metanol, y se obtienen 290 mg de compuesto I ( $R_1 = COCH_3, R_2 = H$ ) bruto, que se purifica por

285267



empastado con éter isopropílico, P.F. = 138°C.

Este producto es soluble en cloroformo; bastante soluble en éter, poco soluble en éter isopropílico e insoluble en agua.

No está descrito en la bibliografía.

5

B) Preparación del compuesto I ( $R_1 = \text{COCH}_3$ ,  $R_2 = \text{NO}_2$ )

=  $\text{NO}_2$ ), el 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,21-bis(nitratometil) 5beta-pregnano, de la forma siguiente:

10

Se introducen lentamente bajo nitrógeno 1,5 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico fumante en 4,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético enfriado a unos -20°C. Después se añaden, a -15°C y de una vez, 225 mg de compuesto I ( $R_1 = \text{COCH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ) y se agita sucesivamente durante 10 minutos a -15°C, durante diez minutos a -10°C y durante diez minutos a -6°C. Seguidamente, se vierte la mezcla reaccionante en la mezola de agua y hielo, y se agita durante 45 minutos aproximadamente, dejando aumentar la temperatura hasta +15°C. Entonces se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se recoge con cloruro de metileno, se seca la solución clorometilénica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a sequedad bajo vacío. Se purifica el producto obtenido por cromatografía del residuo sobre silicato de magnesio. Se eluye con benceno al 1% de metanol, y se obtienen 260 mg de compuesto I ( $R_1 = \text{COCH}_3$ ,  $R_2 = \text{NO}_2$ ) bruto, que se cristaliza en etanol.

20

25

La purificación se efectúa mediante disolución en la mezcla éter-cloruro de metileno, tratamiento con negro animal, filtración, evaporación a sequedad, recogida del residuo en etanol caliente, y cristalización en frío.

30

Se obtienen 125 mg de compuesto I ( $R_1 = \text{COCH}_3$ ,  $R_2 = \text{NO}_2$ ), P.F. = 80°C (lento) y 95°C sobre bloque de Kofler, [alfa]<sup>20</sup> =

285267



19 FEB

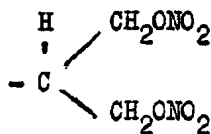
+ 60°C ± 5 (c = 0,3% en cloroformo).

Es soluble en cloroformo, éter; poco soluble en alcohol; insoluble en agua.

5 Análisis : C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub> = 510,57  
 Calculado : C% 58,80 H% 7,5  
 Encontrado : 58,9 7,5

Espectro infrarrojo

- presencia de cetona no conjugada
- presencia de un grupo acetato
- 10 - presencia de una banda a 1 641 cm<sup>-1</sup> con un hombro a 1 648 cm<sup>-1</sup> que corresponde al grupo



Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Como ha sido indicado más arriba, los productos obtenidos por el procedimiento de la invención están dotados de propiedades farmacológicas interesantes. Poseen especialmente una acción dilatadora de la coronaria, que permite recomendar su empleo en el tratamiento de la angina de pecho y coronaritis. Presentan igualmente una acción vasodilatadora periférica y efectos antiespasmódicos, que permiten su empleo en el asma, espasmos bronquiales, espasmos arteriales.

25 Estos productos pueden presentarse en forma de soluciones inyectables, de suspensiones inyectables acondicionadas en ampollas, en frascos para varias tomas, en forma de comprimidos, de gotas y de supositorios.

La posología útil se escalona entre 20 y 200 mg. por día.

30 Las formas farmacéuticas tales como soluciones o suspensio-



nes inyectables acondicionadas en ampollas, en frascos para varias tomas, en comprimidos, en gotas y en supositorios, se preparan según los procedimientos usuales.

Estudio farmacológico de los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención.

1) 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,21-bis(nitratometil) 5 beta-pregnano.

a) Acción sobre el riego coronario.

El estudio de la acción de dicho compuesto sobre el riego coronario ha sido efectuado sobre el corazón aislado del conejo, utilizando una técnica inspirada en LANGENDORF (Arch. Gesam. Physiol., 1895, 61, 291).

En este método, se suspende el corazón de una cánula por la aorta y se perfunde el sistema coronario mediante 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°C.

El cuerpo estudiado se pone en solución en etanol; esta solución se diluye por medio de suero de Locke hasta una concentración conveniente. Una llave de tres pasos permite hacer pasar instantáneamente suero de Locke normal al suero que contiene el producto a estudiar.

Gracias a un dispositivo adecuado, se registra el riego coronario y, paralelamente, las contracciones ventriculares.

Hemos investigado sistemáticamente la concentración laminar de dicho compuesto que aumenta claramente el riego coronario de tal preparación y la tabla que se indica a continuación proporciona los resultados obtenidos con este cuerpo, así como con la trinitrina y la papaverina, en las mismas condiciones experimentales.

155207



Cuerpo estudiado	Concentración liminar activa en microgramos por cm <sup>3</sup> en el líquido de perfusión	Aumento del riego coronario en % del riego normal	Duración de la acción en minutos	Efectos sobre las concentraciones ventriculares	
				sobre la amplitud	sobre la frecuencia
Trinitrina	1	10	2 a 20	0	-5%
Papaverina	10	20	15	0	0
3alfa-acetoxi 11-oxo 21,21-bis (nitratometil) 5beta-pregnano	0,01	20 a 30	30	0	0

b) Determinación del efecto espasmolítico sobre el intestino aislado del cobaya.

La acción espasmolítica del 3alfa-acetoxi 21,21-bis(nitratometil) 11-oxo 5 beta-pregnano ha sido estudiada frente a tres principales agentes contracturantes (cloruro de bario, histamina y acetilcolina), y comparada con la del clorhidrato de papaverina. Las condiciones experimentales idénticas para los tres ensayos, son las siguientes:

El asa intestinas aislada del cobaya se suspende en una cuba para órgano aislado, que contiene 10 cm<sup>3</sup> de líquido de Tyrode, oxigenado y mantenido a 37°C.

Se provoca una contracción submáxima del intestino, añadiendo al líquido de Tyrode el agente contracturante en una concentración conveniente, y se determina la concentración del producto activo provocando la descontracción del órgano. Se determina igualmente la concentración mínima del producto activo susceptible de inhibir la aparición de la contracción debido al agente espasmógeno.



La contracción submáxima del intestino se obtiene, bien con 200 gammas/cm<sup>3</sup> de cloruro de bario, bien con 0,02 gammas/cm<sup>3</sup> de cloruro de bario, bien con 0,02 gammas/cm<sup>3</sup> de acetilcolina, o bien con 0,005 gammas/cm<sup>3</sup> de histamina.

5 La tabla siguiente resume los resultados obtenidos con el 3alfa-acetoxi 21,21-bis(nitratometil)11-oxo 5beta-pregnano, en comparación con los obtenidos con el clorhidrato de papaverina:

Cuerpo estudiado	(Concentraciones del cuerpo estudiado expresadas en gammas por cm <sup>3</sup> de baño que producen: la descontracción del órgano contraído (D) o la inhibición de la acción del agente de contracción (I))					
	Tyrode + Cl <sub>2</sub> Ba		Tyrode + acetilcolina		Tyrode + histamina	
	D	I	D	I	D	I
Clorhidrato de papaverina	20	30	15	20	10-15	15
3alfa-acetoxi 11-oxo 21,21-bis(nitratometil) 5beta-pregnano	20	20	10	15	10	20

Resulta de ello que la acción espasmolítica del producto activo es comparable a superior a la del clorhidrato de papaverina.

2) 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis (hidroximetil) 5beta preg-  
nano

El efecto espasmolítico de dicho compuesto ha sido estudiado sobre la contractura del asa aislada del intestino delgado del cobaya, en las mismas condiciones que arriba.

La actividad del compuesto se ha encontrado por lo menos

28527



igual a la del clorhidrato de papaverina en las mismas condiciones.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 20 de Febrero de 1.962, bajo el Número PV. 888614, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

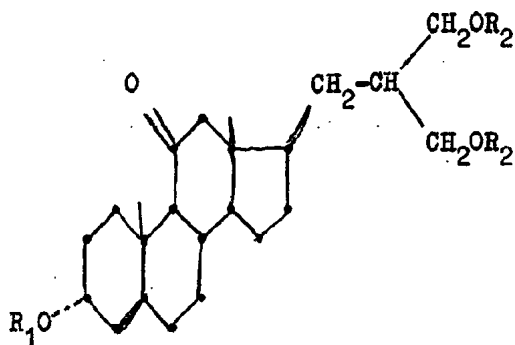
M O T A

10

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

1º.- Procedimiento de preparación del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis-(hidroximetil) 5beta-pregnano y de sus esteres simples o múltiples, orgánicos o minerales, de la fórmula:

20



I

25 en la cual R<sub>1</sub> representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> representa hidrógeno, el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o el resto de un ácido mineral, caracterizado porque se degrada la cadena lateral del 3alfa, 20β, 21-trihidroxi 11-oxo 5beta-pregnano por medio

30

235267



de ácido peryódico en presencia de un alcohol inferior, tal como metanol, se efectúa la acilación de la función alcohol en 3 del cetil dialcohílico del 3alfa-hidroxi 11-oxo 17beta-formil 5beta-androstano resultante, se somete el cetil dialcohílico del 3alfa-aciloxi 11-oxo 17beta-formil 5beta-androstano formado, a la hidrólisis en acetona acuosa en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, se condensa el 3alfa-aciloxi 11-oxo 17beta-formil 5beta-androstano obtenido, con un cianoacetato de alcohol inferior, tal como cianoacetato de etilo en presencia de la mezcla de ácido acético-piperidina como catalizador, se reduce el doble enlace 20-21 del 3alfa-aciloxi 11-oxo 21-carboxialcoxi 21-ciano delta<sup>20</sup> 5beta-pregnano resultante por hidrogenación catalítica, se somete el 3alfa-aciloxi 11-oxo 21-carboalcoxi 21-ciano 5beta-pregnano obtenido a la acción de una base alcalina, se esterifica el 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-dicarboxi 5beta-pregnano formado por acción de un alcohol alifático inferior, tal como metanol, en presencia de un agente deshidratante, tal como ácido clorhídrico se somete el 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21 dicarboalcoxi 5beta-pregnano obtenido, a la acción de un hidruro mixto como el hidruro mixto de litio y aluminio, se esterifica el 3alfa, 11 beta-dihidroxi 21,21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano resultante por medio de un derivado funcionante de un ácido alifático inferior, se somete el 3alfa-aciloxi 11beta-hidroxi 21,21-bis-(aciloximetil) 5beta-pregnano resultante, a la oxidación sulfocrómica, se saponifica el 3alfa-aciloxi 11-oxo 21,21-bis(aciloximetil)5beta-pregnano formado por medio de una base alcalina, se obtiene el 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano que se hace reaccionar, llegado el caso, con una cetona alifática inferior o un aldehído alifático o aralifático inferior, se esterifica la cetonida del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil)

285267



5beta-pregnano formada, por medio de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, se hidroliza la cetonida del 3alfa-aciloxi 11-oxo 21,21-bis (hidroximetil) 5beta-pregnano resultante, se obtiene el 3alfa-aciloxi 11-oxo 21,21-bis(hidroximetil) 5beta-pregnano, que se esterifica llegado el caso a 3alfa-aciloxi 11-oxo 21,21-bis(aciloximetil) 5beta-pregnano por medio de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, o por acción de un ácido mineral.

10            2º.- Procedimiento de preparación del 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,21-bis-(hidroximetil) 5 beta-pregnano.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

15            La presente Memoria consta de veintidós hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

MADRID,

19 FEB. 1963

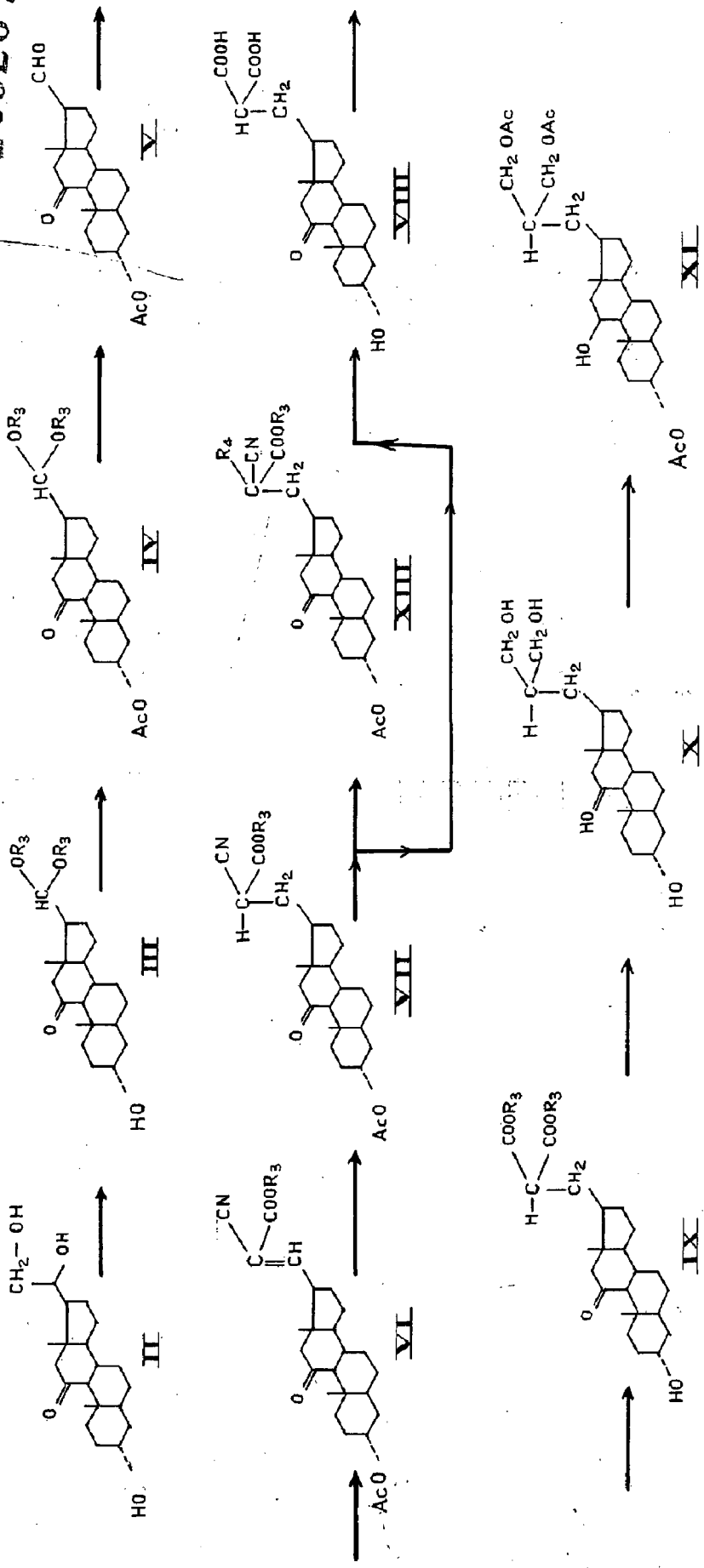
P. A.

Alfonso de Heredia  
Sr. P. A.

285267



285267

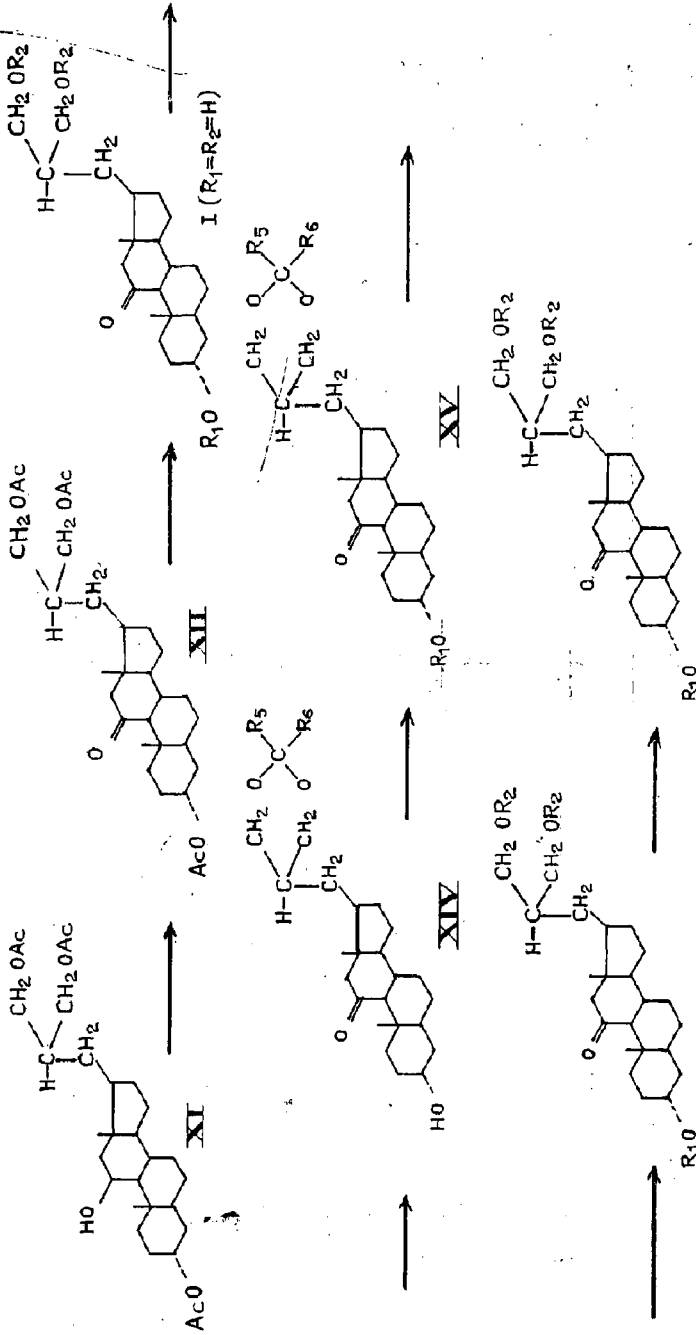


*Handwritten signature or initials*

285267



285207



*Original*