

Nº 1958

Expediente núm.



244393

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

244393

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por **VEINTE** años, en España

a favor de

SOCIETE ANONYME OLETTA, de nacionalidad

luxemburguesa domiciliado en **Luxembourg (Gran Ducado de Luxemburgo)**

calle de **2 bis Boulevard Royal** núm.

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ALCALOIDES Y DE PRINCIPIOS BASICOS QUE PUEDEN CONSTITUIR ESTEROIDES".

27 SEP



244393

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a
la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA a favor de Societé Anonyme OLETTA, de nacionalidad luxemburguesa, residente en 2bis Boulevard Royal, LUXEMBURGO (Gran Ducado de Luxemburgo), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ALCALOIDES Y DE PRINCIPIOS BASICOS QUE PUEDEN CONSTITUIR ESTEROIDES".

Prioridad: Patente belga Nº 561,173 solicitada en 27 de Septiembre de 1957.-
Patente luxemburguesa Nº 35,317 solicitada en 22 de Febrero de 1958.-
Patente de Adición luxemburguesa Nº 36,147 solicitada en 4 de Junio de 1958.-



La presente invención se refiere a la obtención de alcaloides y de principios básicos que pueden constituir esteroides.

5.- Ciertos trabajos han permitido comprobar que alcaloides y principios cristalizables combinados con el latex de las plantas podían ser aislados con un rendimiento ventajoso y económico de cualquier variedad del género FUNTUMIA y de cualquier parte de la planta y más particularmente de las variedades LATIFOLIA, AFRICANA y ELASTICA.

10.- Estos alcaloides y bases pueden considerarse interesantes en terapéutica humana y veterinaria.

Son cuatro que se denominarán en lo sucesivo, alcaloides A, B, C y D, respectivamente.

15.- Las propiedades fisiológicas de los alcaloides A y C, que son los más interesantes, han sido ensayadas, y de éllo a continuación se dan datos más detallados.

20.- Para el aislamiento de estos productos se recurre a uno de los métodos generalmente utilizados para el aislamiento de los alcaloides de las plantas, teniendo en cuenta, sin embargo, que cada fracción se combina con el latex y la clorofila de la planta, o con ambos.

Según uno de los métodos susceptibles de emplearse, se puede proceder de la siguiente manera:

25.- Las plantas o partes de ellas, como frutos, hojas, cortezas del tronco o de las raíces, según la variedad del género y la época de recolección, se trituran y luego se lavan con éter de petróleo; se produce la desintegración de las células mediante una corriente de vapor u otro procedimiento químico o físico, efectuándose a continuación la alcalinización de las plantas con una solución de amoníaco al 20%, de carbonato de sosa al 10% ó 5%, una lechada de cal o de magnesia, o bien se humedecen con agua.

30.- En el caso de la variedad LATIFOLIA, la extracción se realiza por tratamiento de las hojas, o las cortezas del tronco o de las raíces.

35.- Tras un contacto de varias horas con el medio alcalino, la planta se agota en un aparato, tipo Soxhlet, un mezclador, percolador o extractor rotatorio, mediante éter de petróleo, éter, benceno, cloroformo, acetato de etilo



40.- u otros disolventes polares o no, clorados o no, solos o en mezclas.

Después del agotamiento total de la planta por uno de estos disolventes o mezcla de éstos, se agitan los disolventes extractores con una solución de ácido acético, clorhídrico, oxálico u otro ácido lo suficientemente fuerte para remover los principios combinados con el caucho y la clorofila, siendo por lo general recomendable utilizar concentraciones, según los ácidos, de por lo menos el 25%.

45.- Se separa el disolvente y el ácido, si es preciso, por filtración, agregando la parte acuosa a la parte sólida que eventualmente queda sobre el filtro.

50.- Los principios en solución ácida se alcalinizan con amoniaco o una solución de carbonato de soda, con el fin de disociar los principios A, B, C y D de los demás principios. Se extrae entonces el alcaloide con un disolvente o mezcla de disolventes, no miscibles con el agua, como éter, cloroformo, etc. o miscibles, como alcohol etílico, acético, etc. Se destila y se obtiene un residuo que se seca, constituido por los alcaloides o bases mezcladas con otros cuerpos y resinas consideradas como impurezas hasta la fecha.

55.- Estos principios se disuelven y se fijan sobre una columna de cromatografía, alúmina, sílice, o intercambiador de iones. Los agentes de elución disocian sucesivamente los principios A, B, C y D, así como otras sustancias cristalizables, no positivas ante reactivo yodomercurico, que se tornan pardos hacia los 245°C., sin fundir y cuyo punto de fusión es aproximadamente 260°C, llamado principio E.

60.- Estas sustancias A, B, C, D y E, se recuperan individualmente con metanol y eventualmente se recrystalizan varias veces.

65.- El cuerpo con punto de fusión de 260°C., que constituye el principio E, se puede obtener también por destilación u otro tratamiento de los disolventes de extracción tras la eliminación de los principios básicos y de la clorofila y recrystalizando de esta sustancia en metanol, acetato de etilo, etc.

70.- La experiencia ha demostrado que el producto obtenido

75.-



244393

- 4 -

80.- es una sapogenina positiva a la reacción de Liebermann. Su espectro I.R. muestra una banda OH hacia los 3 mus y una banda C=O hacia los 6 mus. Esta sustancia no contiene nitrógeno.

85.- Dicha sapogenina se puede utilizar para la obtención por medios conocidos, de esteroides o de cortico-esteroides.

Asimismo se puede obtener la mezcla residual bruta de alcaloides y de bases por extracción en agua ácida o alcohol neutro o ácido, concentrando y agotando el residuo con un disolvente no miscible en fase alcalina.

90.- La mezcla residual puede ser tratada directamente por recristalizaciones sucesivas hasta la obtención de los principios puros.

Las características químicas de las bases A, B, C y D son las siguientes:

95.- Alcaloide (Principio) A

Fórmula química bruta C₂₁ H₃₇ ON

Fórmula desarrollada amino 5 α alopregnano 20 ol

Espectro I.R. bandas OH, NH hacia los 3 mus;
exento de bandas C=O

100.- Su clorhidrato presenta en 2080 cm⁻¹ una banda NH₃⁺
Punto de fusión 182°C.

(α)D = \pm 0 en metanol da un clorhidrato en P.F. 290°C

Base (Principio) B

Fórmula química C₁₁ H₁₇ O₆

105.- Espectro I.R. exento de bandas OH y NH;
una banda C=O en 5,87 mus.

Punto de fusión 192°C.

Alcaloide (Principio) C

Fórmula química bruta C₂₁ H₃₅ ON

110.- Fórmula desarrollada amino 3 α alopregnano 20 ona
Punto de fusión 123°C

Da un clorhidrato con P.F. : 280°C que posee un poder rotatorio de +60 en metanol y cuyo espectro I.R. presenta bandas NH en la región de 3 mus, banda NH₃⁺ en 4,9 mus, una banda C=O hacia los 5,9 mus y otra banda hacia los 6,2 mus, que puede corresponder a una vibración C=C.

115.- Estas reacciones e identificaciones señalan que se trata de un alcaloide cetónico.

Alcaloide (Principio) D

27 SEP. 1955



244393

120.- Punto de fusión 258°C
 El estudio fisiológico de estos alcaloides permite considerar su utilización como productos de acción terapéutica, especialmente cardiaca y neuroléptica.

La acción fisiológica de los alcaloides A y C se pueden resumir de la siguiente manera:

	<u>Alcaloides A</u>	<u>Alcaloides C</u>
125.-	Toxicidad DL 50 28 mg/kg	30 mg/kg
130.-	<u>Acción sobre el sistema nervioso central</u> 5 veces más anestésico que la cocaína sobre la córnea del conejo hipotermisante y antipirético.	3 veces más anestésico que la cocaína sobre la córnea del conejo hipotermisante y antipirético
	<u>Cardiotónico</u> sobre la aurícula aislada sobre corazón conejo "in situ"	sobre la aurícula aislada sobre corazón conejo "in situ"
135.-	<u>Analéptico respiratorio</u> sobre conejo normal y morfinizado	sobre conejo normal y morfinizado
	<u>Cardiovascular</u> vasodilatación hipotensión	vasodilatación hipotensión
	<u>Riñón</u> diurético	acción nula
	<u>Anabolisante</u> débilmente per os no inyectable	
140.-	<u>Acción hormonal</u> acción estrógena 0 " andrógena 0 " foliculina-estimulante 0	acción estrógena nula " foliculina-estimulante nula
145.-	<u>Suprarrenales</u> peso invariable tras 40 días frente a testigos	peso invariable tras 40 días frente a testigos
	tenor en ácido ascórbico y en colestérina invariable frente a testigos	tenor en ácido ascórbico y en colestérina invariable frente a testigos
150.-	<u>Higado</u> liger aumento de peso - en seco - impide el agotamiento en glucógeno higado (como la cortisana)	impide el agotamiento en glucógeno del higado (como la cortisona)
155.-	<u>Acción tran-</u> 25 mg/kg por día disminuye la motilidad de las ratas haciendo pasar el número de movimientos registrados en seis horas de 16,500 a 2,500.	

Se pueden preparar soluciones inyectables de 5 mg/cc de clorhidrato del alcaloide A o C, disolviéndolo en propileno-glicol 30 partes alargadas, de agua destilada 70



244393

160.- partes. De igual manera se pueden utilizar otros principios disolventes, como metil-acetamida, etc. Pueden obtenerse concentraciones de 1 mg/cc de clorhidrato en agua destilada, sin aditivo.

Asimismo, pueden prepararse comprimidos para uso terapéutico utilizando, por ejemplo, los principios siguientes:

Clorhidrato del alcaloide <u>A</u> ó <u>C</u>	10 mg ó 25 mg
Lactosa	71 56
Almidón de arroz	80 80
Estearato magnésico	2 2
Talco	37 37

170.- Se granula, por ejemplo, el alcaloide y la lactosa, agregando, tras su secado, los demás principios que permiten una buena disolución en el estómago, y los lubricantes que facilitan una buena compresión de las tabletas.

175.- Los principios A, B, C y D pueden servir para la obtención de sales minerales, tales como sulfato, clorhidrato, nitrato, bromhidrato e incluso sales orgánicas, como tartrato, citrato, gluconato, canforato, canfosulfonato y acetato.

180.- Para la fabricación de clorhidratos de las bases A y C, se pueden partir de la base purificada en suspensión en agua muy caliente, se lleva con metanol clorhídrico a pH 4 y se deja enfriar el clorhidrato blanco; son muy poco solubles en frío.

185.- Los alcaloides A y C, denominados en lo sucesivo, respectivamente FUNTUMIDINE y FUNTUMINE, puede ser utilizados como materiales de partida para la fabricación de otros esteroides.

190.- Por ejemplo, se puede transformar el alcaloide C en alopregnano-diona 3,20 (dihidro-progesterona) con un rendimiento ventajoso.

195.- Por diversos métodos, como desaminación del grupo NH₂ con ácido nitroso, en solución acética, tártrica, clorhídrica a diversas temperaturas, se obtiene un alcohol secundario; por oxidación de este alcohol mediante ácido crómico en solución acética o piridínica o por métodos de intercambios funcionales, llamados métodos de "Oppenauer", se obtiene la dihidroprogesterona.

Es particularmente ventajoso llegar a este grupo preparando la cloramina correspondiente al ácido hipocloroso



244393

- 7 -

200.- en solución eterizada, decolorando dicha cloramina mediante etilato sódico, e hidrolizando la cetimina obtenida en solución sulfúrico para obtener con buen rendimiento la alopregнено-diona 3,20. Ejemplo: 1 gr del alcaloide C en solución eterizada, enfriada a 10°C y con agitación, se agrega gota a gota a la cantidad calculada de ácido hipocloroso en solución eterizada, enfriada a -20°C (la cantidad de calcula por moles). Mientras dura la operación se trabaja en presencia de sulfato sódico anhidrido, con el fin de evitar la presencia de agua.

210.- La solución eterizada de ácido hipocloroso se prepara según el método de Wohl & Goldschmidt: Ber. 46;2731 (1913). Tras agitación durante una hora, la solución eterizada se filtra para separar el sulfato sódico y se evapora en seco en vacío. El residuo cristalizado se somete a ebullición

215.- de reflujo durante 40 minutos con una solución de etilato sódico en 50 ml de etanol absoluto. La solución se vierte seguidamente en 200 ml de agua ligeramente acidulada con ácido sulfúrico. Se deja reposar durante 24 horas y se escurre el precipitado formado que se disuelve en cloroformo.

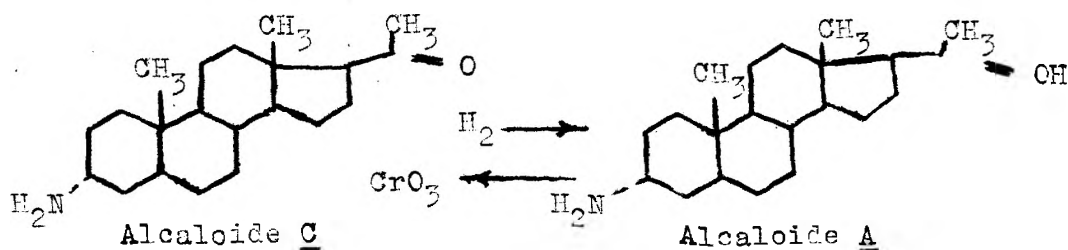
220.- La solución cloroformica se lava con agua, se seca y se evapora en seco en vacío. Se obtiene un residuo que pesa \pm 800 mg.

Tras recristalización en hexano y alcohol, se obtiene alopregнено-diona-3,20 a P.F. 200-202°C y $(\alpha)_D + 128(\text{CHCl}_3)$

225.- Por el mismo método, el alcaloide A o su epímero en 20 pueden transformarse en los dos alcoholes esteróicos hidróxi-20 alopregнено-ona-3.

El alcaloide A se oxida con ventaja para poder obtener el alcaloide C cetónico mediante ácido crómico en solución acética o por cualquier otro método.

230.-



La invención propugna también la obtención de derivados del alcaloide C (FUNTUMINE) que conserva la función aminada en 3.



244393

- 8 -

- 240.- 1) Reducción en alcohol de la función cetona del alcaloide C (FUNTUMINE).
-amino 3 α , hidróxi 20 α alopregnano : FUNTUMIDINE.
La FUNTUMIDINE se obtiene ventajosamente por reducción de la FUNTUMINE mediante sodio en alcohol.
- 245.- 200 mg de FUNTUMINE se disuelven en 20 cm³ de alcohol absoluto. A esta solución mantenida en ebullición, se agrega en pequeñas fracciones, durante una hora, 3 veces la cantidad calculada de sodio. El alcohol se expulsa por destilación en vacío, el residuo se recupera en agua y se extrae en cloruro de metileno. La solución orgánica es secada sobre sulfato sódico anhidrido, filtrada y destilada en seco. El residuo (200 mg) se cristaliza en acetato de etilo y da el derivado dihidrogenado de la FUNTUMINE, idéntica a la FUNTUMIDINE : F. 178 (α)_D + 10 (CHCl₃).
- 250.-
- 255.- -Amino 3 α , hidróxi 20 β alopregnano : Epi 20 FUNTUMIDINE : El epímero de la FUNTUMIDINE se obtiene por reducción de la FUNTUMINE mediante borohidruro potásico en solución en alcohol etílico:
200 mg de FUNTUMINE se disuelven en 10 cm³ de metanol.
- 260.- A esta solución, se agregan 200 mg de borohidruro potásico. Se agita ininterrumpidamente durante 5 horas, a temperatura ambiente. El exceso de borohidruro se consume entonces totalmente. La solución se vierte en 100 cm³ de agua y el preipitado se extrae mediante un disolvente orgánico, como éter o cloruro metílico. La solución orgánica se seca y se evapora en seco. El residuo cristalizado se recristaliza en acetato de etilo. Se obtiene 180 mg de epi 20 FUNTUMIDINE : F. 167.
- 265.-
- 270.- La reducción del alcaloide C se puede efectuar también por otros métodos de reducción, como: a) isopropilato de aluminio en un disolvente anhidrido, b) hidrógeno en presencia de paladio u óxido de platino.
- 2) Hidroxilación de la FUNTUMINE en 21.
-Amino 3 α , hidróxi 21, alopregnano-ona 20 : 21 hidróxi-FUNTUMINE. La hidroxilación en 21 de la FUNTUMINE puede obtenerse a partir de la FUNTUMINE misma, conservando el grupo aminado libre, o bien a partir de derivados de la función amina de la FUNTUMINE, principalmente los derivados N-bencilideno, N-acetil y N-benzoil. Los métodos uti-
- 275.-



244393

- 9 -

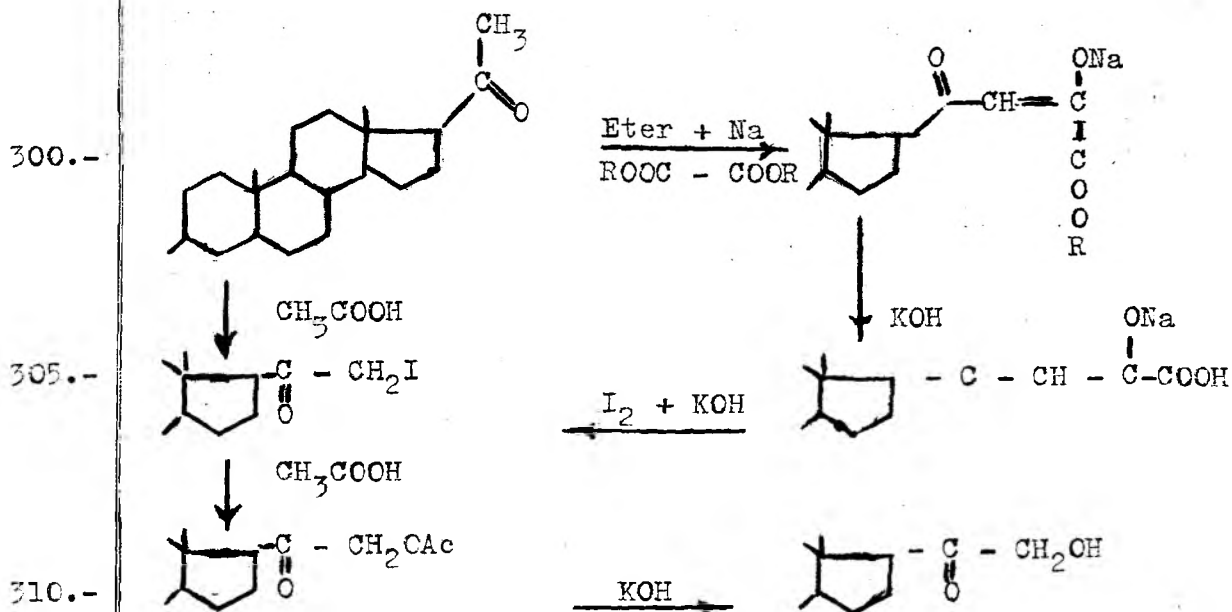
280.- lizados emplean: -la oxidación directa en 21 mediante tetraacetato de plomo 21-acetóxi-FUNTUMINE; bromuración en 21 seguida de acetólisis que conduce al éster acético en 21; o bien, la bromuración en 21 seguida de hidrólisi alcalina.

285.- El método más ventajoso es la acetólisis del derivado yodado en 21, que conduce al éster acético del hidróxi-21-FUNTUMINE (21-acetóxi FUNTUMINE).

290.- El derivado yodado de la FUNTUMINE se puede obtener como resultado de las siguientes operaciones: -condensación en 21 con éster oxálico en presencia de sodio; saponificación del éster mediante potasa; acción del yodo en medio alcalino (KOH).

El derivado yodado así obtenido es acetolizado en ácido acético y el acetóxi-21-FUNTUMINE se saponifica mediante potasa alcohólica.

295.- La secuencia de estas operaciones se resume en la siguiente tabla:

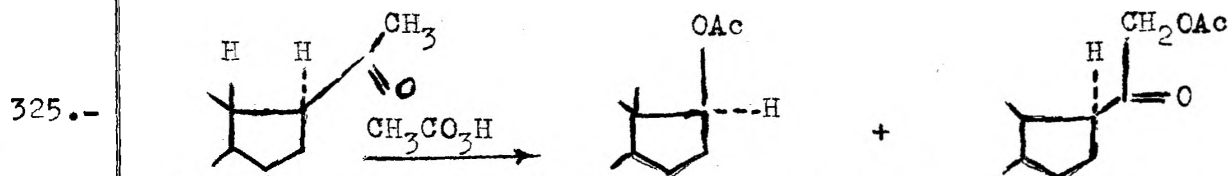


3) Obtención de derivados 3-aminados de androstano, a partir de la FUNTUMINE.

315.- -Androstano-3 α amino-17 β ol. El compuesto 17 β -hidróxi del amino-3 α androstano se puede obtener por acción de los perácidos con retención de la configuración en 17. En esta reacción, por el ácido peracético, se obtiene el 17 β -acetóxi, amino-3 α androstano al lado de la 21-acetóxi-FUNTUMINE, idéntica a la obtenida en el segundo párrafo.

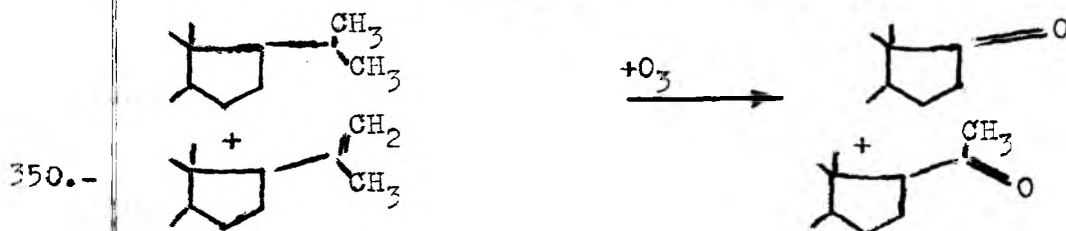
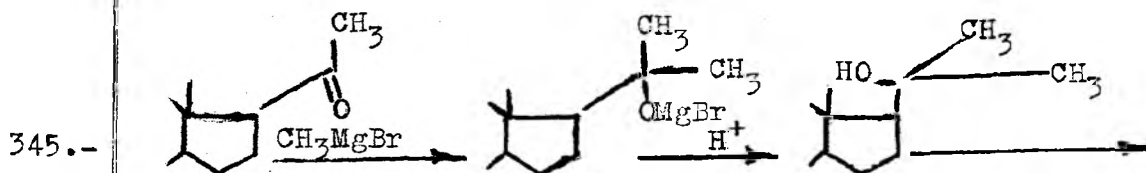


320.- Este último producto constituye un sub-producto de la reacción. Estas operaciones se resumen en la siguiente tabla:

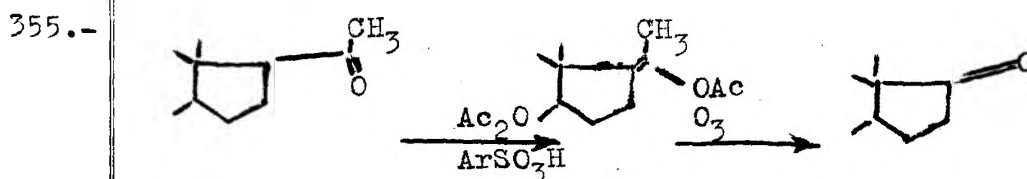


-Androstano-3 α amino, 17 ona.: El derivado de androstano aminado puede prepararse por oxidación crómico de alcohol en 17 anteriormente obtenido. Esta oxidación puede también realizarse por el método de Oppenauer.

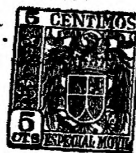
330.- Se obtienen directamente los derivados cetónicos en 17 por uno de los siguientes métodos: -condensación de la FUNTUMINE con bromuro, o yoduro, de metil-magnesio. La hidrólisis del magnesio en medio ácido conduce al metil-20, hidróxi-20, amino-3 alopregnano. Este alcohol se deshidrata mediante ácido sulfúrico por ejemplo, o mediante ácido polifosfórico, o cualquier otro método convencional de deshidratación. Se obtiene así dos derivados que poseen un enlace doble en 17,20 ó 20,21. Por ozonólisis, el primer derivado conduce a amino-3 α androstano-17, mientras que el segundo vuelve a dar la FUNTUMINE de partida.



-Enolización de la función cetónica por anhídrido acético en presencia de ácidos aril-sulfónicos. Ozonólisis de acetato de enol obtenido:



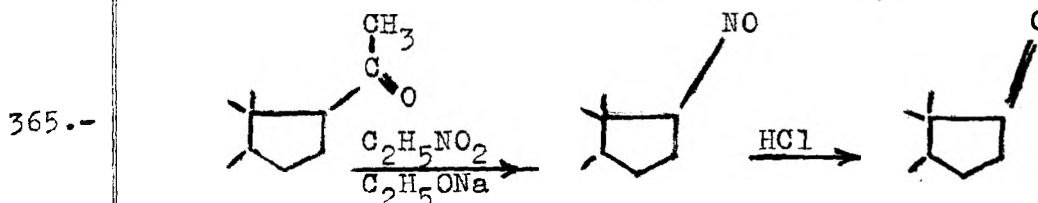
-Obtención del derivado de androstano nitrosado en 17 por



244393

- 11 -

360.- la acción del nitrato de etilo. En esta reacción, la función amina primaria debe ser protegida, generalmente en forma de derivado N-bencilideno:



La amino-androstano-ona así preparada puede servir de materia prima para la preparación de amino-3-androstanol-17 por los métodos de reducción convencionales, es decir, reducción por sodio y alcohol, por los borhidruros y otros hidruros metálicos (hidruro de aluminio-litio) por hidrógeno en presencia de catalizadores y por los métodos de Wolf-Kischner.

370.- De igual modo, ciertas experiencias han demostrado que la FUNTUMINE podría obtenerse haciendo reaccionar el amoniaco sobre el paratolueno-sulfonato de la 3 hidróxi~~A~~ alopregnano-ona-20.

380.- A partir de las cloraminas de los precitados cuerpos de aminas primarias en 3, se pueden obtener las cetiaminas correspondientes en 3.

N O T A

385.- En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita, recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

390.- 1.- Procedimiento para la obtención de alcaloides y de principios básicos que pueden constituir esteroides, caracterizado porque, a partir de plantas del género FUNTUMIA y en particular de las variedades LATIFOLIA, AFRICANA y ELASTICA, se aíslan, por obra de disolventes, alcaloides, v.g. principios A, B, C y D, así como otras sustancias cristalizables no positivas ante reactivo yodomercúrico, que se tornan pardos hacia los 245°C, sin fundir y cuyo punto de fusión es 260°C.

395.- 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la secuencia de operaciones comprende: trituración de las plantas o partes de ellas y posterior lavado, por ejemplo, con éter de petróleo; desintegración de las células; alcalinización, o humectación en agua de



- 400.- de las plantas; agotamiento de la planta, tras contacto de varias horas con el medio alcalino, con un disolvente extractor o mezcla de disolventes extractores; tras agotamiento total de la planta con él o los disolventes, agitación de éstos con una solución ácida lo suficientemente fuerte
- 405.- para remover los principios extraídos combinados con el caucho y la clorofila; separación del disolvente y del ácido, que puede efectuarse por filtración; alcalinización de los principios en solución ácida, a los que se puede haber agregado la parte aún sólida sobre el filtro, con el fin
- 410.- de disociar los principios, v.g. alcaloides, de los demás principios; extracción mediante un disolvente o mezcla de disolventes, y destilación del principio alcaloide, obteniéndose un residuo que se seca y que está constituido por los alcaloides en mezcla con otros cuerpos; cloración, si se desea, de los disolventes, los cuales pueden ser polares.
- 415.- 3.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado porque los alcaloides o principios se disuelven y fijan sobre una columna de cromatografía, alúmina, sílice o intercambiado de iones, disociando los agentes de elución
- 420.- sucesivamente los principios A, B, C y D, así como las demás sustancias cristalizables no positivas ante reactivo yodomercúrico, v.g. el alcaloide E.
- 425.- 4.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque una variante prevé, tras la eliminación de los principios básicos y de la clorofila, la destilación u otro tratamiento cualquiera de los disolventes, recristalizándose la sustancia obtenida en metanol, acetato de etilo, etc.
- 430.- 5.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio A posee las siguientes propiedades: Fórmula química bruta : C₂₁ H₃₇ ON
Fórmula desarrollada : amino 3 α alopregnano 20 ol
Espectro I.R. : bandas OH, NH hacia 3 μ s;
 elemento de bandas C=O; una banda C=C hacia 6,2 μ s.
Punto de fusión : 182°C
- 435.- (α)_D = \pm • en metanol da un clorhidrato a P.F. 290°C.
- 6.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio E posee las siguientes propiedades:



- 440.- Fórmula química : $C_{11}H_{17}O_6$
Espectro I.R. : exento de bandas OH ó NH,
una banda C=O hacia 5,87 mus.
Punto de fusión : 192°C.
- 445.- 7.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio C posee las siguientes propiedades: Fórmula química bruta : $C_{21}H_{35}ON$
Fórmula desarrollada : amino 3 α alopregnano 20 ona
Punto de fusión : 124°C.
- 450.- 8.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de esteroides o cortico-esteroides, se utiliza el alcaloide E, que constituye una sapogenina.
- 455.- 9.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la fabricación de clorhidratos de los principios A y C, la base purificada en suspensión en agua muy caliente se lleva, por ejemplo, mediante metanol clorhídrico a pH 4, dejándose enfriar el clorhidrato.
- 460.- 10.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los principios A, B, C, D y E, se utilizan como materiales de partida para la fabricación de diversos esteroides.
- 465.- 11.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio C se transforma con vistas a la obtención de alopregnano-diona 3,20.
- 470.- 12.- Procedimiento, según la reivindicación 11, caracterizado porque la alo-pregnano-diona 3,20 se obtiene por desaminación del grupo NH₂ mediante ácido nitroso, en solución acética, tártrica, clorhídrica, con el fin de obtener un alcohol secundario y por oxidación de este alcohol mediante ácido crómico en solución acética o piridínica, o por los métodos de intercambios funcionales, llamados métodos de Oppenauer.
- 475.- 13.- Procedimiento, según la reivindicación 12, caracterizado porque se prepara la cloramina correspondiente mediante ácido hipocloroso en solución eterizada, declorándose esta cloramina con etilato sódico, e hidrolizándose la cetamina obtenida en solución sulfúrica.
- 14.- Procedimiento, caracterizado porque se utiliza el procedimiento según las reivindicaciones 12 y 13 para trans-



244393

- 14 -

- 480.- formar el principio A o su epímero en 20 en los dos alcoholes esteróicos hidróxi-20 alopregnano-ona 3.
- 15.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención del principio C a partir del principio A, se oxida el alcaloide A mediante ácido crómico en solución acética o por cualquier otro método.
- 485.- 16.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de derivados que conserven la función aminada en 3, se utiliza el principio C.
- 17.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de un derivado del principio C, se reduce la función cetona de dicho principio, efectuándose esta reducción ventajosamente mediante sodio en alcohol, siendo el cuerpo obtenido el derivado dihidrogenado del principio A.
- 490.- 18.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención del epímero del principio A, se reduce el principio C mediante borohidruro potásico en solución en alcohol metílico.
- 495.- 19.- Procedimiento, según la reivindicación 18, caracterizado porque el principio C se disuelve en metanol con adición de borohidruro potásico o sódico, agitándose esta mezcla hasta la reducción completa, y alargándose la solución; tras lo cual se efectúa la extracción mediante un disolvente no miscible, que se lava y se seca con un producto que absorbe la humedad del disolvente considerado.
- 500.- 20.- Procedimiento, según la reivindicación 18, caracterizado porque en ciertas variantes se prevé la posibilidad de efectuar la reducción del principio C por métodos tales como, el del isopropilato de aluminio en un disolvente anhidrido; o hidrógeno en presencia de paladio o de óxido de platino.
- 505.- 21.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la obtención de derivados del principio C, se efectúa la hidroxilación de dicho principio en 21.
- 510.- 22.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de derivados del principio C, la hidroxilación se efectúa a partir del mismo principio C, conservando el grupo aminado libre, o bien a partir de derivados de la función amina del principio C, en especial
- 515.-



- 520.- los derivados N-bencilideno, N-acetilo y N-benzoil.
- 23.- Procedimiento, según la reivindicación 22, caracterizado por la acetólisis del derivado yodado en 21, obteniéndose dicho derivado yodado por: condensación en 21 con éster oxálico en presencia de sodio; saponificación del éster mediante potasa, y acción del yodo en medio alcalino.
- 525.- 24.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio C se trata con vistas a la obtención de derivados 3-aminados del androctano.
- 25.- Procedimiento, según la reivindicación 24, caracterizado porque para la obtención del derivado con la fórmula androstano-3 α amino 17 β ol, se recurre a la acción de los perácidos con retención de la configuración en 17, reacción que da simultáneamente el 17 β -acetóxi-amino 3 α androstano y el derivado 21 acetóxi del alcaloide C.
- 530.- 26.- Procedimiento, caracterizado porque el androstano-3 α amino 17 ona, se obtiene por oxidación crónica de alcohol en 17.
- 27.- Procedimiento, caracterizado porque la obtención directa de los derivados cetónicos en 17, se logra por: condensación del principio C con un derivado halógeno de metil-magnesio, hidrólisis del magnesio en medio ácido y deshidratación del alcohol obtenido; enolización de la función cetónica mediante anhídrido acético en presencia de ácidos aril-sulfónicos y ozonólisis del acetato de enol obtenido; acción del nitrato de etilo, hallándose la función amina primaria generalmente protegida en forma de derivado N-bencilideno.
- 540.- 28.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la utilización de la amino-androstano-ona como materia prima para la preparación del amino-3-androstatonol-17.
- 545.- 29.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por la obtención del principio C por acción del amoníaco o de un equivalente sobre el paratolueno sulfonato de la 3-hidróxi β alopregnano-ona 20.
- 550.- 30.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por la obtención de cetiminas que corresponden a los principios que poseen un NH₂ en 3, obteniéndose estas cetiminas a partir de las cloreaminas de dicho

260-



244393

- 16 -

560.- cuerpo.

31.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ALCALOIDES Y DE PRINCIPIOS BASICOS QUE PUEDEN CONSTITUIR ESTEROIDES".

565.- Todo conforme queda descrito en la presente Memoria que consta de diez y seis páginas escritas a máquina.

Madrid, 27 septiembre 1958

ALFONSO UNGRIA