



255768

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a
la solicitud de

UN CERTIFICADO DE ADICION, a favor de la firma luxemburguesa
Société Anonyme OLETTA, residente en 2-bis, Boulevard ROYAL
LUXEMBOURG (Gran Ducado de Luxemburgo)

por

"Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal
núm. 244.394, concedida el 1º de diciembre de 1958 para
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ALCALOIDES Y DE PRINCIPIOS
BASICOS QUE PUEDEN CONSTITUIR ESTEROIDES".

PRIORIDAD: Sol. luxemburguesa del 13-2-59, y
" " " 7-8-59

(MVE)



375768

5 La solicitud principal se refiere a la obtención de alcaloides y otros compuestos nuevos aislados de plantas del género FUNTUMIA (Apocinácea), que presentan interés en razón a sus cualidades propias, pero también porque pueden servir de materiales de partida o de intermediarios para la fabricación de otras moléculas esteroicas.

10 Entre estos alcaloides extraídos de la especie latifolia, se ha indicado que dos presentan un interés particular, que responden respectivamente a las fórmulas moleculares $C_{21}H_{37}ON$ (FUNTUMIDINA) y $C_{21}H_{35}ON$ (FUNTUMINA)

La presente invención se relaciona con:

15 A) mejoras introducidas de una manera general en la técnica de extracción de los compuestos aislados de las plantas del género Funtumia.

B) reacciones de síntesis y de transformación con ayuda de la Funtumina, de la Funtumidina y de la isofuntumidina.

C) nuevos productos aminados que contienen núcleo esteróico, extraídos de la especie africana, y su obtención.

20 D) reacciones de síntesis y de transformación con ayuda de los compuestos mencionados bajo C.

A

25 Las sustancias nuevas descritas en la solicitud principal y las descritas más adelante se hallan contenidas en las hojas del Funtumia en combinación con el látex, la clorofila y otros compuestos triterpénicos.

30 Para extraer los nuevos productos, debe tratarse la compleja combinación de triterpenos, alcaloides, tanoides, caucho y clorofila con una base fuerte, como por ejemplo la cal apagada, para disociar el complejo y obtener así un producto extractable.



5

Según la invención, la masa de la combinación citada, precisamente adicionada con un ácido orgánico (ácido cítrico, tártrico, oxálico, etc.), es tratada con una lejía de sosa al 25% o con cualquier otro álcali potente (cal apagada) a una temperatura del orden de 40° durante dos horas, a fin de no dejar una gran cantidad de productos activos combinados a los triterpenos y, por consiguiente, imposibles de recuperar bajo forma libre.

10

Esta masa alcalinizada es extraída entonces por un disolvente y evaporada como queda expuesto en la solicitud principal.

Ejemplo 1

15

Se trituran finamente las hojas y se alcalinizan por mezcla mediante una solución que represente el peso de las hojas y que contenga un 10% de carbonato de sosa anhidro.

Las plantas así alcalinizadas deben permanecer 6 horas por lo menos en reposo al aire antes de la extracción, a fin de permitir el desplazamiento de las bases.

20

Entonces se ponen las hojas alcalinizadas en un extractor vertical, horizontal o giratorio; se extractan en cloroformo hasta que éste no contiene ya principios que extraer.

25

Seguidamente se evapora el cloroformo en seco y al vacío y se vuelve a tomar la masa resinosa en caliente (70°) por una solución acuosa metanólica ácida acética que contenga de un 40 a un 60% de metanol, a fin de formar una concentración del 25% de ácido acético.

Esta operación en este medio fuertemente ácido y selectivo permite desprender en gran parte otros productos de la combinación, los principios activos que pasan entonces a solución. Por filtración, se separan los residuos, que representan aproximadamente el 80% de la masa combinada extraída.

30

Los materiales aislados en solución metanolacética son



alcalinizados por una lechada de cal de concentración no inferior al 25% y son extractados con cloroformo. Este cloroformo es secado seguidamente sobre cloruro cálcico anhidro y evaporado en seco.

5 Seguidamente se vuelve a tomar el residuo con benceno anhidro filtrado; éste se pasa sobre una columna de alúmina neutra que represente 40 veces el peso del material a tratar.

Los alcaloides obtenidos son purificados por recristalizaciones sucesivas en acetato de etilo.

Ejemplo 2

10 Se alcalinizan 1000 g de hojas trituradas de Funtumia Africana con 1000 cm³ de agua conteniendo un 2% de amoníaco gaseoso y se dejan en reposo durante 12 horas. Se extraotan en el Soxhlet mediante 5000 cm³ de acetato de etilo durante 8 horas. Se evapora hasta un volumen de 750 cm³. Se añaden seguidamente 100 cm³ de ácido acético al 80%; se separa el acetato de etilo restante y se añade entonces metanol-agua a 60° y seguidamente se extracta después de la alcalinización con amoníaco, mediante 750 cm³ de cloruro de metileno, que se evapora, lo que da las mismas bases que pueden ser aisladas por cromatografía mediante cambio de iones.

20 Ejemplo 3

Se filtran 1000 g de hojas de Funtamia Africana trituradas, con 7000 cm³ de metanol acético al 2%.

La solución es evaporada al vacío hasta la obtención de 1000 cm³.

25 Se añade entonces agua para obtener un metanol acético de una concentración alcohólica de 60°. Se deja en reposo durante 12 horas.

30 Se procede entonces a una filtración en el curso de la cual el coagulado que comprende la clorofila, los cauchos y los ácidos tri-terpénicos, especialmente el ácido ursólico, es separado. Este inso-



27768

luble está constituido por un cuerpo que no reacciona ante el reactivo yodo-mercúrico, pero que responde bien a la reacción de Liebermann; después de la purificación, su punto de fusión es de 245°C.

Material A.

5 Entonces se alcaliniza el filtrado mediante amoníaco y se trata con un disolvente, por ejemplo cloruro de metileno. En el caso del ejemplo 1 anterior, la cantidad de cloruro de metileno puede ser de 750 cm³. La solución que contiene el disolvente y las bases alcaloides es evaporada.

10 Las bases privadas del disolvente, en este caso de cloruro de metileno, son agitadas con un disolvente, por ejemplo éter de petróleo, pasando así de la forma oleosa a la pulverulenta, constituyendo un residuo, y cargándose de impurezas el disolvente (éter de petróleo).

15 El residuo, después de su disolución en benceno u otro disolvente apropiado, es fijado sobre columna de cromatografía; alúmina, sílice, cambiadores de iones; los eluentes separan sucesivamente los materiales absorbidos.

Ejemplo 4

20 (Por disolvente ni polar ni clorado)

Sobre las plantas alcalinizadas, se puede sustituir el cloroformo mencionado en el ejemplo 1 como líquido extractivo, por benceno.

B

25 Se ha indicado ya la posibilidad de transformar a voluntad la Funtumidina en Funtumina y ésta en Funtumidina mediante reacciones de oxidación en un caso y de reducción en el otro.

30 Se ha mostrado igualmente que a partir de la funtumina se puede obtener por reducción el 3-alfa-amino-20beta-hidroxi(5alfa)pregmano (isofuntumidina).



Se ha indicado también que a partir de la funtumina se puede obtener igualmente, como se explica en la solicitud principal, el 3,20-dioxo-(5alfa)pregnano.

5 Nuevas experiencias han mostrado que a partir de la funtumidina y de la isofuntumidina se puede obtener el 20alfa(ó beta)hidroxi-3-oxo-(5alfa)pregnano igualmente por desaminación.

Para efectuar esta desaminación se puede proceder como sigue.

10 Como se ha descrito ya en la solicitud principal, se obtiene la isofuntumidina por reducción con el borohidruro de potasio en la forma siguiente:

15 Se disuelven 4 g de alcaloide C (funtumina) en 200 cm³ de metanol y se agitan en presencia de 4 g de borohidruro de potasio añadido por pequeñas porciones. Se prosigue la agitación durante 4 horas. Seguidamente se diluye el medio reactivo con 1 litro de agua y se extracta 3 veces (100 cm³) con cloruro de metileno. Se lava dos veces la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se destila en seco. Se obtiene así 3,95 g de producto sólido blanco. Por sublimación al vacío (0,01 mm de Hg) a 150°, se obtienen 20 3,78 g de isofuntumidina ó 3alfa-amino-20betahidroxi-(5alfa)-pregnano; después de su purificación, el punto de fusión se estabiliza en 170°; (alfa)_D = - 6,2 (CHCl₃) c = 2,7.

25 Se puede obtener igualmente la isofuntumidina por reducción catalítica a partir del alcaloide C (funtumina), actuando como sigue:

30 Se reducen 50 mg de óxido de platino por agitación en 3 cm³ de ácido acético helado en atmósfera de hidrógeno. A la suspensión de platino reducido se añaden 40 mg del alcaloide C previamente disuelto en 50 cm³ de ácido acético y se agita entonces en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. Se filtra la solución acética y luego



se alcaliniza con amoníaco en presencia de un poco de hielo y se extracta con éter. La fase etereada es lavada con agua y destilada en seco, obteniéndose 35 mg. La cristalización en acetato de etilo proporciona un producto identificable como 3alfa-amino-20betahidroxi-3-oxo(5alfa)pregnano, con p.f. de 167° que se estabiliza por recristalización en 170°. $(\alpha)_D = -6,2$ $(CH_3)_c = 2,7$.

Desaminación de la isofuntumidina que conduce al

20betahidroxi-3-oxo (5alfa)pregnano

Se disuelve 1 g de 3alfaamino-20betahidroxi-3-oxo-(5alfa)pregnano (isofuntumidina) en una mezcla de éter y cloroformo (2-1).

Se introducen en dos veces 200 mg de ácido hipocloroso en solución etérica anhidra, manteniendo una agitación continua a la temperatura de 10° durante 1 hora. Se deben añadir, desde el comienzo de la operación, 5 g de sulfato de sodio seco para eliminar los vestigios de agua eventuales procedentes de la refrigeración; se filtra para separar el sulfato de sodio. El filtrado destilado en seco al vacío proporciona 1,15 g de N-cloro-amina que se tratan seguidamente, en ebullición al reflujo, con una solución de etanolato de sodio (800 mg de sodio; 600 cm³ de etanol absoluto) durante 40 minutos. Se vierte esta mezcla en un litro de ácido sulfúrico diluído al 1%, se deja reposar luego durante 24 horas, luego se orea el precipitado y se vuelve a disolver en 200 cm³ de cloruro de metileno; se lava el cloruro de metileno con agua, se le seca sobre sulfato de sodio anhidro y después de su evaporación al vacío se obtienen 710 mg de producto crudo.

Por sublimación y recristalización en eptano o en alcohol diluído, se obtiene un producto puro que funde a 185°.

Desaminación de la isofuntumidina por el método

de Ruschig

Se disuelven 2,47 g de 3alfaamino-20betahidroxi-3 oxo (5alfa)pregnano en 100 cm³ de cloruro de metileno; se mantiene una agi-



tación continua y se añade 1,2 g de N-clorosuccinimida. Al cabo de media hora se lava el cloruro de metileno tres veces con agua (50 cm³ cada vez), se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en seco al vacío, obteniéndose 2,8 g de N-cloro-amina que es seguidamente tratada con una solución de etanolato de sodio (2 g de sodio; 120 cm³ de etanol absoluto) con abullición al reflujo durante 40 minutos. Se vierte la totalidad en 2 litros de ácido sulfúrico al 1%. Se extracta este precipitado en cloruro de metileno (3 veces 100 cm³). Se lava con agua bicarbonatada y luego con agua. Se seca sobre sulfato sódico y se evapora en seco, al vacío, lo cual proporciona 2,17 g de producto bruto. Por recristalizaciones sucesivas en eptano se obtiene el 20betahidroxi-3 oxo (5alfa) pregnano puro.

Por los mismos métodos se puede efectuar la:

Desaminación del alcaloide A (funtumidina).

A partir de 1 g de alcaloide A, se obtiene 0,7 g del 20alfa-hidroxi-3 oxo(5alfa) pregnano crudo, siguiendo exactamente los mismos métodos que para el 3alfaamino-20betahidroxi-3-oxo-(5alfa)pregnano. Ahora se utiliza etanol como disolvente de cristalización.

Esos métodos convienen igualmente para desaminar el alcaloide C y obtener la alopregnano-diona.

Acetilación del 20betahidroxi-3 oxo (5alfa) pregnano

Se disuelven 200 mg de 20betahidroxi-3 oxo (5alfa) pregnano en 5 cm³ de anhídrido acético y 1 cm³ de piridina. Se calienta al baño de maría durante 1 hora, se diluye luego en agua y se extracta con éter. El extracto etérico es lavado con agua y luego secado sobre sulfato sódico y evaporado en seco. Se obtienen 210 mg de producto crudo que se cromatografía sobre 6 g de alúmina. La elución con benceno proporciona 156 mg, que se cristalizan en etanol.

También se puede acetilar en frío operando en frío en éter en presencia de anhídrido acético.



El derivado acetilo obtenido tiene un punto de fusión de 148° ($\alpha_D : + 57$).

Acetilación del 20alfahidroxi-3 oxo (5alfa) pregnano

Se opera de la misma forma que en el caso precedente. A partir de 146 mg de 20-alfahidroxi-3 oxo (5alfa) pregnano, después de la cromatografía, se obtienen 110 mg de derivado acetilado.

Obtención de la cetoxima del 20betahidroxi-3-oxo(5alfa)pregnano

Se trata 1 g de 20betaacetil-hidroxi-3 oxo (5alfa) pregnano con ebullición al reflujo, durante 2 horas, con la solución previamente filtrada conteniendo 1 g de clorhidrato de hidroxilamina, 3 g de acetato sódico seco y 100 cm^3 de metanol. Se concentra la solución metanólica, se diluye en agua y se extracta con cloruro de metileno. Después de su lavado con agua y de su secado sobre sulfato sódico, se destila en seco y se obtiene 1,05 g de cetoxima cruda, efectuándose la purificación por recristalización en etanol.

Por el mismo procedimiento se obtiene también la cetoxima del 20alfahidroxi-3 oxo (5alfa) pregnano.

Estas cetoximas isómeras en la posición 20 son intermedarios muy útiles para llegar a la funtumidina o isofuntumidina a partir de los derivados del 5alfapregnano con una agrupación cetónica en la posición 3.

El método es la reducción catalítica de la cetoxima

Se reducen 100 g de óxido de platino por agitación en 15 cm^3 de ácido acético en atmósfera de hidrogeno, añadiéndose a la suspensión de platino reducido 200 mg de la cetoxima del 20(alfa ó beta)hidroxi-3 oxo (5alfa) pregnano disuelta en 15 cm^3 de ácido acético. Después de 3 horas de agitación en atmósfera de hidrógeno, se produce el consumo de la cantidad teórica de hidrógeno (27 cm^3). Se filtra, se añade agua, se alcaliniza con amoníaco en presencia de hielo y se extracta con éter. La fase etérica se lava con agua,



255768

5

se seca sobre sulfato sódico y se evapora en seco al vacío. Se obtienen 178 mg de producto sólido blanco, que es saponificado cuidadosamente en medio alcalino. Por sublimación y cristalización en acetato de etilo se obtiene el 3alfa-amino-20(beta ó alfa)hidroxi (5alfa)pregnano.

Conversión de funtumina en androstano-ol-ona

La funtumina para esta transformación puede prepararse también por oxidación crómica de la funtumidina o de la isofuntumidina en las siguientes condiciones:

10

A 100 mg de isofuntumidina o funtumidina disueltos en ácido acético se añaden 37 mg de CrO₃ disueltos en un mínimo de agua. Se deja durante 24 horas a la temperatura del laboratorio, se vierte sobre hielo, se alcaliniza en amoníaco y se extracta con éter.

15

La fase etérica, lavada con agua, secada sobre sulfato sódico, destilada en seco al vacío, deja un producto que cristaliza en acetato de etilo; después de 3 recristalizaciones del acetato de etilo, se tiene que el punto de fusión es de 126° y (alfa)_D + 100° (CHCl₃, c = 1).

20

Análisis del C₂₁H₃₅ON

Calculado: %	: C 79,44	H 11,11	N 4,41
Observado:	79,49	11,20	4,32

ACETILACION DE LA FUNTUMINA

25

Se ponen en ebullición al reflujo 5 g de funtumina obtenidos como se explica anteriormente, en el baño de solicon a 170° en presencia de 50 ml de anhídrido acético durante 1 hora. Se concentra al vacío en el baño de maría hirviente y se deja enfriar. El derivado acetilado cristaliza, se crea y se obtienen 4,205 g. Por reorristalización en etanol se obtiene una primera producción de 3,440 g. Las aguas madres reunidas son sublimadas a 160° bajo 0,01 mm de Hg y producen 1,85 g de acetilfuntumina.

30



Oxidación con ácido perbenzoico de la acetilfuntumina
(5alfa) androstano-3alfa acetamido-17 beta acetoxi.

Oxidación perbenzoica

5 A 2 g de acetilfuntumina se añaden 750 mg de ácido perbenzoico obtenido según las indicaciones ofrecidas por "Organic Synthesis", página 431, en solución clorofórmica; se dejan en contacto durante 8 días a la temperatura del laboratorio. Se alcaliniza mediante una solución acuosa de carbonato disódico y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico es lavado con agua, secado sobre sulfato sódico, evaporado en seco al vacío y queda un residuo sólido de 2,165 g.

Girardización

15 El producto crudo anteriormente obtenido es puesto en ebullición al reflujo durante 3 horas en presencia de 40 ml de etanol, 2 ml de ácido acético y 2 g de reactivo T de GIRARD y SANDULESCO. Se concentra bajo vacío a 10 ml y se extrae con éter después de la adición de 60 ml de agua. La fase etérea, lavada con agua, secada sobre sulfato sódico y evaporada en seco al vacío, deja 1,71 g de derivado no cetónico. Una primera cristalización de la acetona conduce a 875 mg de cristales blancos (F = 180°). Después de dos 20 recristalizaciones de la acetona, se tiene:

P.E. = 185°; (alfa)_D + 32° (CHCl₃, c = 1,2)

Análisis del C₂₃H₃₇O₃N (producto sublimado a 160°).

25 La fase acuosa procedente de la girardización (después de la extracción etérea) es hidrolizada por adición de 10 ml de ácido clorhídrico y ebullición durante 1 hora. Se realcaliniza con amoníaco, se extrae con éter en la forma habitual y se obtienen 293 mg de la acetilfuntumina de partida.



255768

Saponificación en autoclave de (5alfa) androstano - 3alfa
acetamido-17betaacetoxi (5alfa) androstano-3alfaamino-
17betahidroxi

5 Se introducen 11 g del producto obtenido en un autoclave,
en presencia de 40 g de sosa en pastillas, 100 ml de agua, 200 ml de
etanol y son calentados a 180° durante 4 horas. Después de su refri-
geración, se concentra para eliminar el alcohol y se extracta con
éter después de la adición de 500 ml de agua. El extracto eterizado,
lavado, con agua, secado sobre sulfato sódico, evaporado en seco al
10 vacío, deja 8,06 g de producto crudo cristalizado. Por recristaliza-
ciones del acetato de etilo o del éter se obtiene:

$$F = 171^{\circ} (\text{Alfa}_D) + 28^{\circ} (\text{CHCl}_3, c = 0,65)$$

Análisis del $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{ON}$ (291,46):

Producto sublimado a 150°.

15 El 5alfaandrostano-3alfa-amino-17betahidroxi puede ser
desaminado por acción de ClOH , EtONa , SO_4H_2 ó por el método de la N
clorosuccinimida, como se describe anteriormente.

El cuerpo obtenido es la Androstano-17beta-ol-3-ona.

C

20 Los trabajos de la solicitante han permitido dissociar
además ciertos compuestos esterólicios aminados nuevos de sus combi-
naciones orgánicas con triterpenos, tanoides, cauchos y combinaciones
clorofílicas.

25 Estos compuestos aislados de la especie africana son di-
ferentes de los aislados de la especie latifolia.

Son extraídos por los métodos ya descritos en la solici-
tud principal.

A título de ejemplo:

30 Se filtran 1000 g de hojas de FUNTUMIA africana tritura-
das con 7000 cm^3 de metanol acético al 2%. Se evapora la solución al



vacío hasta la obtención de 1000 cm³. Entonces se añade agua para obtener un metanol acético con una concentración alcohólica de 60°. Se deja en reposo durante 12 horas.

5 Se procede entonces a una filtración en el curso de la cual el coagulado que comprende la clorofila, los cauchos y los tri-
terpenos, especialmente el ácido ursólico y ciertos tanoides, es
separado. Este insoluble está constituido por un cuerpo que no reac-
ciona ante el reactivo yodo-mercúrico, pero que responde bien a la
reacción de Liebermann; después de la purificación, su punto de fu-
10 sión es de 245°C. Principio A.

Entonces se alcaliniza el filtrado mediante amoníaco y se trata con un disolvente, por ejemplo cloruro de metileno. En el caso del ejemplo 1 anterior, la cantidad del cloruro de metileno puede ser de 750 cm³. La solución que contiene el disolvente y los compuestos esterólicos es evaporada.
15

Estos, privados de disolvente, en este caso cloruro de metileno, son agitados con un disolvente, éter de petróleo por ejemplo. Pasan así al disolvente, que deja una masa de residuos que seguidamente se purifica en forma de oxalato.

20 Se evapora el éter de petróleo y se vuelven a disolver las bases en benceno u otro disolvente apropiado; éste es pasado sobre columna de cromatografía: alúmina, sílice, cambiadores de iones.

Los eluentes se desprenden sucesivamente:

I - DIMETILFUNTUMAFRINA.

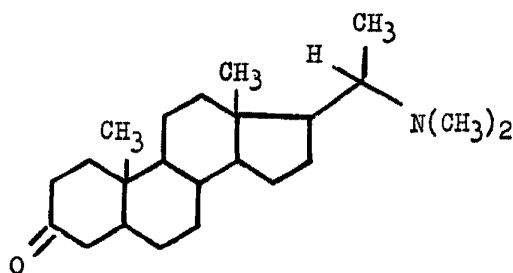
25 Por elución con benceno:

Fórmula bruta: C₂₂H₃₇ON

Espectro IR Carbonilo C=O de 1706 cm⁻¹.

P.F. = 176°

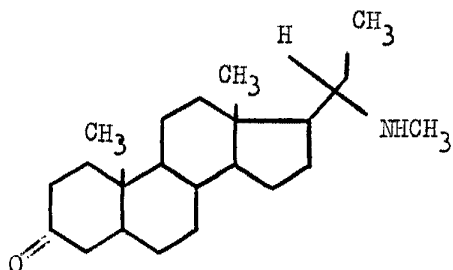
(alfa_D) = + 45° (CHCl₃, c = 1,8 (principio F.)





II - METILFUNTUMAFRINA.

Por elución con benceno + 1% de éter:

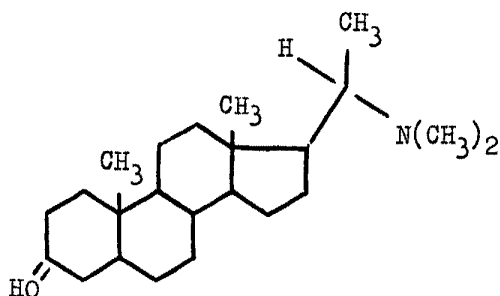


Espectro IR : Carbonilo C = O
de 1706 cm^{-1}

Fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{ON}$ - P.F. 160°
(alfa)_D + 43° (CHCl₃, c = 1,3)
(principio I).

III - DIMETILFUNTUFILAMINA.

Por elución con éter + 2% de etanol:



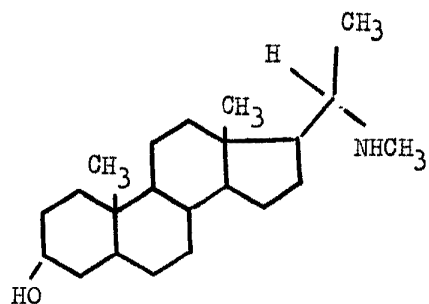
Fórmula $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{ON}$

Espectro IR : Banda OH
de 3330 cm^{-1}

P.F. = 172°
(alfa)_D = + 24° (CHCl₃, c = 1)
(principio J).

IV - METILFUNTUFILAMINA.

Por fin de la elución con éter + 2% de etanol:



Fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{ON}$

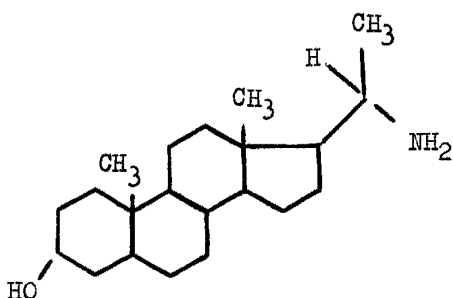
P.F. : 214°

(alfa)_D = + 24° (CHCl₃, c = 0,6)

Espectro IR : Bandas NH, OH en
las regiones de 3367 cm^{-1} y
3185 cm^{-1} . (principio G).

V - FUNTUFILAMINA.

Elución con éter / etanol 10%:



Fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{ON}$

(alfa)_D = + 13° (CHCl₃, c = 1,3)

P.F.: 173°

Espectro IR: Bandas OH, NH²
en las regiones de 3226 cm^{-1} y
3378 cm^{-1}

(principio H).



En el caso de separación sobre columna neutra de 50 veces el peso de las bases tratadas, los alcaloides F, G, H, I, J son eluidos como se describe anteriormente.

Podrían ser separados sobre columna de sílice o mediante cambiadores de iones, etc.

Las técnicas de extracción permiten dissociar las combinaciones caucho, clorofila, resinas, tanoides, sustancias triterpénicas y los alcaloides que constituyen el conjunto alcaloídico en la planta.

Estas bases tienen un interés terapéutico como hipotensores y anti-inflamatorios; tienen igualmente un interés industrial como materia prima para la síntesis de esteroides por ejemplo.

Las bases G y H pueden ser diseminadas por los procedimientos descritos anteriormente para la isofuntumidina, es decir:

1) por el método del ácido hipocloroso.

2) por la N-clorosuccinimida obteniendo el 3betahidroxi-20-oxo (5alfa)pregnano con P.F. de 194° y $\alpha_{(D)} = + 91^{\circ}$ en el etanol, producto muy interesante para ser ulteriormente transformado.

La base I puede ser diseminada por los métodos descritos anteriormente dando la alopregnano-diona de P.F. de 200° y $(\alpha)_D = 122^{\circ}$ en etanol.

Hecha la descripción precedente hemos de añadir que los detalles de realización de la idea expuesta pueden variar, sin que por ello cambie la esencia de la invención, que es la que se desprende de los párrafos anteriores, y la que se reivindica en la siguiente

N O T A

En resumen: el Certificado de Adición que se solicita recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal n^o 244.396, concedida el 1^o de diciembre de 1958 para "Procedi-



miento para la obtención de alcaloides y de principios básicos que puedan constituir esteroides", caracterizadas por la obtención de nuevos compuestos a partir de plantas del género *Funtumia* (Apocinácea), especie Africana, y porque las hojas finamente trituradas son tratadas con una solución alcalina, por ejemplo cal apagada, a fin de dissociar los nuevos productos de la compleja combinación de triterpenos, alcaloides, ^{tanoides}caucho y clorofila y obtener un producto extractable caracterizado porque la masa de la combinación previamente adicionada de un ácido orgánico (ácido cítrico, tártrico, oxálico, etc.) es tratada con una lejía de sosa al 25% o con otro álcali potente (cal apagada) a una temperatura del orden de 40° durante dos horas, siendo extractada seguidamente esta masa por un disolvente, evaporada en seco, mientras que el residuo recogido con benceno es cromatografiado sobre una columna de alúmina y se obtiene por elución sucesivamente un principio F con punto de fusión de 176°C, otro principio I con punto de fusión de 160°, otro principio J con punto de fusión de 172°C, otro principio G con punto de fusión de 214°C y otro principio H con punto de fusión de 173°C.

2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque las hojas trituradas y alcalinizadas son puestas en un extractor del que son extraídas con cloroformo y porque seguidamente se evapora el cloroformo en seco, recogándose la masa resinosa en caliente mediante una solución acuosa metanólica ácida acética conteniendo de un 40 a un 60% de metanol, de manera que se desprendan los productos activos que pasan en solución, los cuales son alcalinizados por ejemplo con una lechada de cal de una concentración mínima del 25% y extractados con cloroformo, recogándose el residuo con benceno, que es pasado sobre una columna de alúmina que representa 40 veces el peso del principio a tratar.

3. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas por-

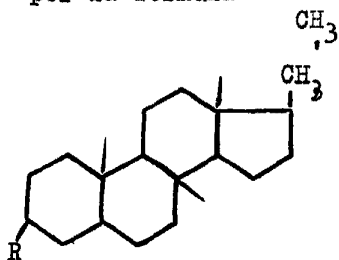


que las hojas trituradas son alcalinizadas y sometidas a una extracción por medio de acetato de etilo, porque después de la evaporación se añade ácido acético y metanol-agua al 60% y seguidamente se extrae después de la alcalinización, por ejemplo con amoníaco, con cloruro de metileno, que es evaporado, dando los principios a aislar mediante cromatografía.

4. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque las hojas trituradas son exprimidas y, por ejemplo, filtradas con un alcohol ácido tal como el metanol acético, se evapora la solución y se añade agua, dejándose en reposo, procediéndose a una separación por ejemplo por filtración, en el curso de la cual la clorofila, las resinas y el caucho que constituyen los insolubles son eliminados, después de lo cual el filtrado o extracto es alcalinizado, por ejemplo mediante amoníaco, y se procede a una extracción con un disolvente tal como cloruro de metileno, mientras que la solución que contiene las bases alcaloídicas es evaporada y las bases privadas del disolvente son agitadas con éter de petróleo u otro disolvente y pasan así al estado pulverulento constituyendo un residuo que, después de su disolución en un disolvente, es fijado sobre columna de cromatografiar.

5. Mejoras en el procedimiento según la reivindicación 2, caracterizadas porque el cloroformo mencionado como líquido de extracción es sustituido por benceno.

6. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende unos nuevos compuestos representados por la fórmula

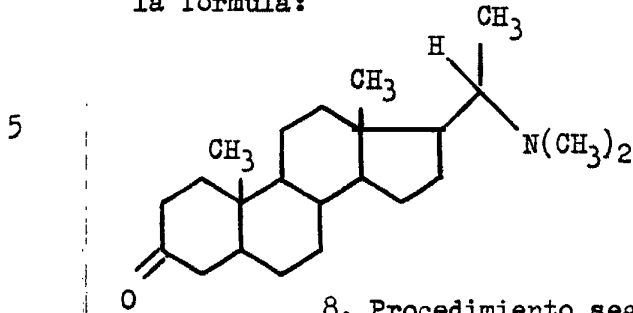


en la que R representa un grupo cetónico o hidróxílico y R₁ representa una función amina como NH₂, NHCH₃ ó N(CH₃)₂.



3768

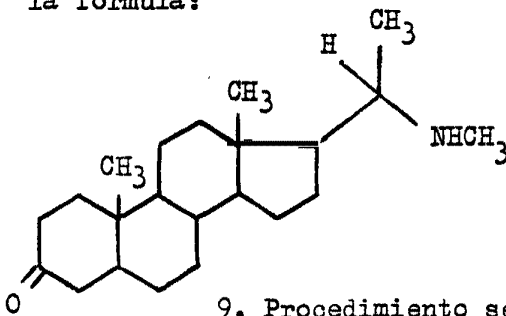
7. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende un nuevo compuesto representado por la fórmula:



(Dimetilfuntumafrina)

principio F.

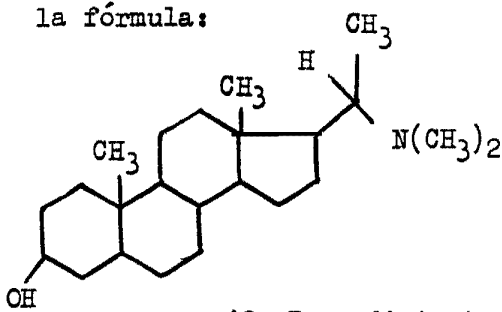
8. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende un nuevo compuesto representado por la fórmula:



(Metilfuntumafrina)

principio I.

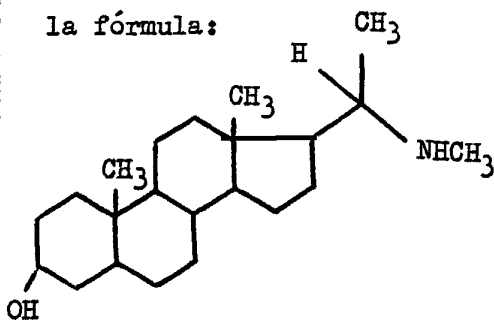
9. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende un compuesto nuevo representado por la fórmula:



(Dimetilfuntufilamina)

principio J.

10. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende un compuesto nuevo representado por la fórmula:



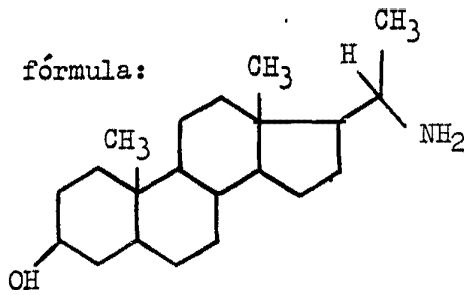
(Metilfuntufilamina)

principio G.

11. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende un compuesto nuevo representado por la



255768

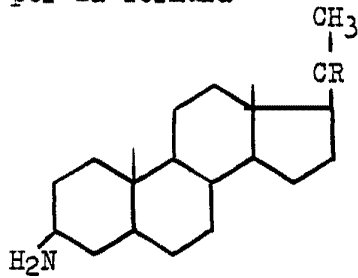


(Funtufilamina)

principio H.

5

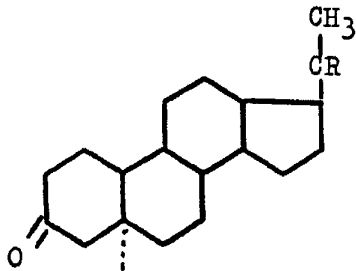
12. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque para la desaminación de los compuestos representados por la fórmula



en la que R representa oxígeno o un grupo hidroxílico (C^H_{OH})

10

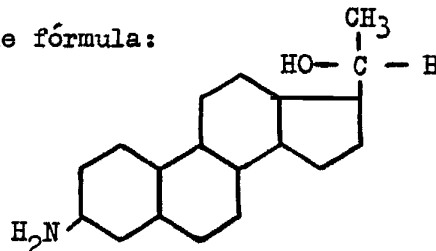
se trata uno de esos compuestos con ácido hipocloroso o N-clorosuccinamida para obtener la N-cloramina correspondiente y se trata este nuevo intermediario con etanolato sódico y seguidamente con ácido sulfúrico, obteniéndose así el producto correspondiente 3-oxo-5alfa-pregnano de fórmula:



en la que R representa oxígeno o un grupo hidroxílico.

20

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la isofuntumidina, de fórmula:



25

que puede obtenerse por hidrogenación en presencia de una suspensión de platino en solución acética de la funtumina, es tratada con ácido hipocloroso o con N-clorosuccinimida para obtener la N-cloramina correspondiente, y porque se trata este nuevo intermediario con etanolato sódico y luego con ácido sulfúrico, obteniéndose así el 20beta

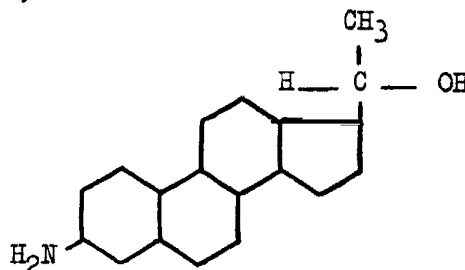
30



255768

hidroxi-3-oxo-5alfa pregnano, que puede caracterizarse en forma de su derivado acetilado.

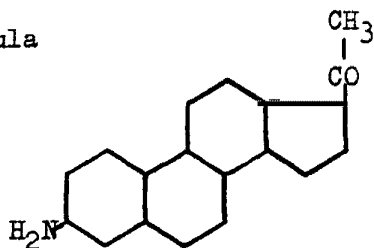
14. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la funtumidina, de fórmula



es tratada con ácido hipocloroso o con N-clorosuccinimida para obtener la N-cloramina correspondiente y porque se trata este nuevo inter-
 10 mediario con etanolato sódico y luego con ácido sulfúrico, obteniéndose el 20alfahidroxi-3-oxo-5alfa-pregnano, que puede caracterizarse por su derivado acetilado.

15 15. Procedimiento según las reivindicaciones 13 y 14, caracterizado porque se trata al 20beta (ó alfa) acetil-hidroxi-3-oxo-5alfapregnano con una solución de clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato sódico y metanol para dar la cetoxima del 20beta
 (ó alfa) acetil hidroxi-3-oxo-5alfapregnano, que por reducción catali-
 20 tica (por saponificación en medio alcalino) es transformado en la funtumidina o isofuntumidina correspondiente.

16. Procedimiento para la transformación de la funtumina, de fórmula



en derivados de la serie del androstano, caracterizado porque se procede a una acetilación de la funtumina, luego se oxida la acetil-
 funtumina, por ejemplo con ácido perbenzoico, se procede a una girardización, se hidroliza la fase acuosa procedente de la girardización
 30 y se procede a una saponificación en autoclave del (5 alfa)



255768

androstano-3alfa-acetamido-17beta-acetoxi para obtener el (5alfa)
androstano-3alfa-amino-17betahidroxi.

5 17. Procedimiento según la reivindicación 12, caracteriza-
do porque el 3alfaamino17betahidroxi 5alfa androstano es desaminado
por el método mencionado en la reivindicación 12 (ácido hipocloroso
o N-clorosuccinimida) para obtener la androstano-17beta-ol-3-ona.

10 18. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha
de recaer el Certificado de Adición que se solicita: "Mejoras introdu-
cidas en el objeto de la Patente principal nº 244.396 concedida el
1º de diciembre de 1958 para "Procedimiento para la obtención de alcal-
loides y de principios básicos que puedan constituir esteroides".

Todo conforme queda descrito en la presente memoria que
consta de veintiuna páginas escritas a máquina.

Madrid, 13 febrero de 1960

ALFONSO UNGRIA