

13 JUL 1953

P- 24.718
N./No 743 E



289592

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

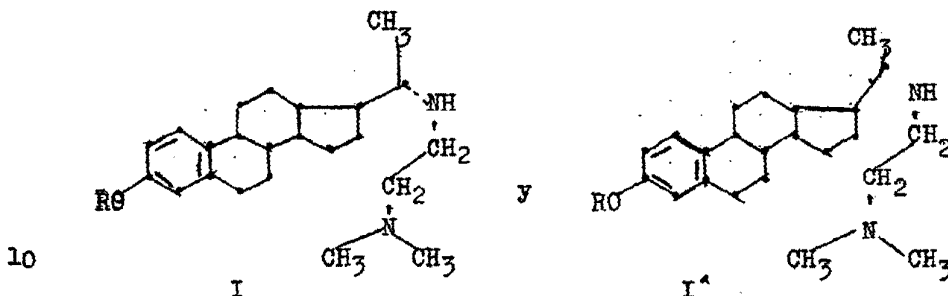
ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:
" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINOESTEROIDES "

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de aminoesteroides y, más particularmente, de aminoesteroides de las fórmulas generales siguientes:

5





en las cuales R representa hidrógeno o un radical alcohol inferior, o el radical acilo de un ácido orgánico inferior, así como sus sales de adición de ácidos orgánicos o minerales no tóxicos, especialmente el 3-hidroxi 20alfa-(beta-N,N-dimetilaminoetil) amino 19-nor ^{1,3,5 (10)}-pregnatrieno (I, con R = H), así como el correspondiente isómero 20beta.

Hasta ahora, se preparaban tales compuestos por introducción de la función amina en 20 sobre el esteroide de partida por intermedio de la oxima, condensando después cloruro de N,N-dimetil-glicilo sobre el 20-amino esteroide, seguido de reducción de la función 20-(dimetilaminoacetamido) resultante, lo que proporcionaba el 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)-amino-esteroide buscado, estando los isómeros 20alfa de estos compuestos dotados especialmente de una actividad antilipémica.

Pero ahora se ha descubierto, y sobre esto se basa el procedimiento objeto de la invención, que se puede llegar a los productos de fórmulas generales I e I', por condensación directa de la beta-(dimetilamino) etilamina con un 20-oxo esteroide, reducción del producto de condensación y separación de los isómeros 20alfa y 20beta por cristalización fraccionada a partir de la mezcla de isómeros obtenida. Esta manera de proceder es más sencilla y más rápida que el antiguo procedimiento, y no exige más que dos reacciones sucesivas en lugar de cuatro.

Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención está caracterizado esencialmente porque se condensa el 3-OR 20-oxo 19-nor delta ^{1,3,5(10)}-pregnatrieno, II, teniendo R las significaciones precitadas, con la beta-(dimetilamino)etilamina, se somete el 3-OR 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)

280532



3

imido 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno, III, resultante a
 la acción de un agente reductor, y se obtiene el 3-OR 20-
 (beta-N,N-dimetilaminoetil)amino 19-nor delta^{1,3,5(10)}-
 pregnatrieno, en forma de una mezcla de isómeros 20alfa-I y
 20beta, I', que se separa por cristalización fraccionada y
 se transforman estos últimos productos, llegado el caso, en
 las sales deseadas de un ácido orgánico o mineral.

En sus modos de ejecución, el procedimiento de la in-
 vención puede estar caracterizado por los puntos siguientes:

La condensación del 3-OR 20-oxo 19-nor delta^{1,3,5(10)}-
 pregnatrieno, II, con la beta-(dimetilamino)etilamida, se
 efectúa en etanol y en presencia de etanolato sódico.

El agente reductor a la acción del cual se somete el
 3-OR 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)imido 19-nor delta^{1,3,5(10)}-
 pregnatrieno, III, es un borohidruro alcalino, tal como el
 borohidruro sódico. La reducción puede ser efectuada igual-
 mente por hidrogenación catalítica (platino) o por medio de
 hidruro de aluminio y litio.

La separación de los isómeros 20alfa y 20beta del 3-OR
 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)amino 19-nor delta^{1,3,5(10)}-
 pregnatrieno (I e I' con R =H), se efectúa por cristaliza-
 ción fraccionada en acetato de etilo.

El ejemplo siguiente ilustrado por el esquema adjunto,
 hará comprender mejor la invención. No presenta ningún carác-
 ter limitativo.

Ejemplo: Preparación del 3-hidroxi 20alfa y 20beta-
(beta-N,N-dimetilaminoetil)amino 19-nor
delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno (I e I' con R =
H) y de su diclorhidrato.

200502



se lleva a reflujo durante dos horas la mezcla de reacción siguiente:

- 3-hidroxi 20-oxo 19-nor delta^{1,3,5(10)} pregnatrieno (II, con R =H) 765 mg
- 5 - etanol al 2% de etanolato sódico 7,65 cm³
- beta-(dimetilamino)etilamina 3,8 cm³

Seguidamente, se enfria y se obtiene una solución de 3-hidroxi 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)imido 19-nor delta 1,3,5(10)-pregnatrieno, III, (R = H) compuesto no descrito 10 en la bibliografía. Se utiliza tal cual para la etapa siguiente de la síntesis.

A la solución obtenida se añaden como se ha descrito precedentemente, a la temperatura ambiente, 765 mg de boro- 15 hidruro sódico y 2 cm³ de agua. Se guarda la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante aproximadamente 90 minutos y después, sucesivamente, se acidifica por adición de ácido acético y se alcaliniza por adición de trietilamino, se añade agua a fin de provocar la precipitación, se extrae con acetato de etilo, se seca el extracto sobre sulfato mag- 20 nésico, se destila hasta sequedad y se obtienen 950 mg de una mezcla de isómeros 20alfa y 20beta del 3-hidroxi 20(beta-N,N-dimetilaminoetil)amino 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno (I + I', con R = H) bruto.

El producto puede ser caracterizado en forma de diclor- 25 hidrato. Se procede como sigue: se recoge en etanol la totalidad del producto obtenido como se ha descrito arriba, se hace burbujear ácido clorhídrico gaseosa hasta saturación, se deja cristalizar, se recrystalizan los cristales formados en caliente y en frío en etanol, y se obtienen 670 mg de una 30 mezcla de isómeros 20alfa y 20beta del diclorhidrato de 3-hi



droxi 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)amino 19-nor delta^{1,3,5}
 (10)-pregnatrieno (I + I', con R = H), p.f. 270°C (con des-
 composición). Se recoge este producto en 10 cm³ de metanol
 al 80% y 1,5 cm³ de trietilamina, se añade agua, se extrae
 5 con mezcla de benceno y éter, se destila el extracto hasta
 sequedad, se recoge el residuo en éter isopropílico, y se
 obtienen 260mg de producto, de p.f. 153-155°C, que represen-
 ta la mezcla de los isómeros 20alfa y 20beta (I e I', con
 R = H).

10 El compuesto de partida (II) ha sido preparado según
 el método descrito en la patente francesa 1.013.480.

Para aislar los isómeros 20alfa y 20beta (I e I', con
 R = H), se disuelve la mezcla de dichos isómeros del 3-hidro-
 xi 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)-amino 19-nor delta^{1,3,5(10)}
 15 -pregnatrieno (I e I', con R = H), preparado como se ha des-
 crito arriba, en acetato de etilo, se deja después que cris-
 talice la solución obtenida, se separan los cristales forma-
 dos, y se someten a varias cristalizaciones en acetato de
 etilo en presencia de trietilamina. Se aísla así el isómero
 20 20beta del 3-hidroxi 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)amino
 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno (I', con R = H), p.f. =
 178°C, $\alpha_D^{20} = + 41,5$ (c = 1% en etanol).

Es soluble en alcoholes, acetona, benceno y cloroformo;
 es poco soluble en éter e insoluble en agua.

25

| | | | |
|-------------|--------------------|---------|------------|
| Análisis: | $C_{24}H_{38}ON_2$ | = | 370,56 |
| Calculado: | C% | = 77,79 | H% = 10,33 |
| | N% | = 7,56 | |
| Encontrado: | 77,7 | 10,0 | 7,5 |

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Por otra parte, se aísla a partir de las aguas madres
 30 de cristalización en acetato de etilo, el isómero 20alfa



(I, con R = H), p.f. = 175°C / $\alpha / \beta^{20} = + 80,52$ (c = 0,8% et).

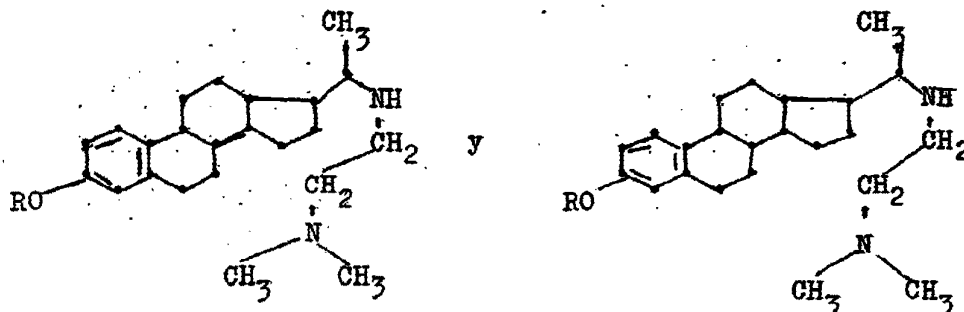
Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 20 de Julio de 1962, bajo el número P.V. 904.634, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

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

1.- Procedimiento de preparación de aminoesteroides de fórmulas generales siguientes:

15



20

25

30

en las cuales R representa hidrógeno o un radical alcoholo inferior, o un radical acilo de un ácido orgánico inferior, así como sus sales de adición de ácidos orgánicos o minerales no tóxicos y, especialmente el 3-hidroxi 20alfa(beta- N,N-dimetilaminoetil)amino 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno (I) y su isómero 20beta correspondiente, caracterizado porque se condensa el 3-OR 20-oxo 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno, teniendo R los significados precitados, con la beta-(~~dimetil-~~amino)etilamina, se somete el 3-OR 20-(beta-N,N-dimetilamino-



etil)imido 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno resultante a la acción de un agente reductor, y se obtiene el 3-OR 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)amino 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno correspondiente, en forma de una mezcla de isómeros 20alfa y 20beta, que se separan por cristalización fraccionada, y se transforman estos últimos productos, llegado el caso, en las sales deseadas de un ácido orgánico o mineral.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación del 3-OR 20-oxo 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno con la beta-(dimetilamino)etilamina, se efectúa en etanol en presencia de etanolato sódico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente reductor a la acción del cual se somete el 3-OR 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)imido 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno, es un borohidruro alcalino, tal como borohidruro de sodio.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la separación de los isómeros 20alfa y 20beta del 3-OR 20-(beta-N,N-dimetilaminoetil)amino 19-nor delta^{1,3,5(10)}-pregnatrieno se efectúa por cristalización fraccionada en acetato de etilo.

5.- Procedimiento de preparación de aminoesteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

2,89592



Esta Memoria consta de ocho hojas, escritas a máquina
por una sola de sus caras.

Madrid, 3 JUL. 1963

P. A.

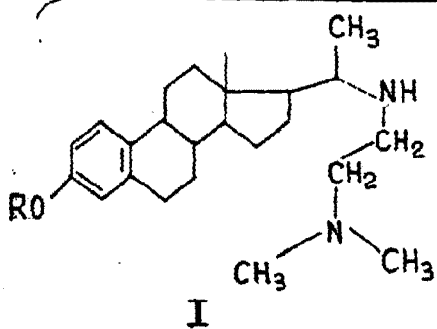
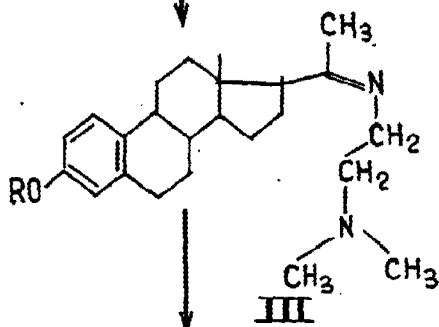
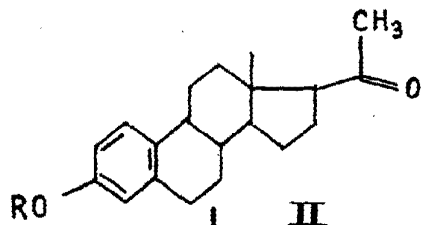
Alberto de Euzkadi
Por Reino

239592

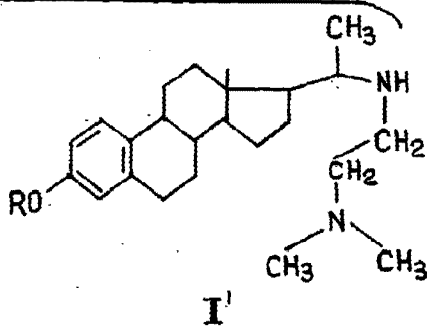
PPR.

ESCALA VARIABLE

3



y



289592

289592