

23 MAR 1964



297164

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

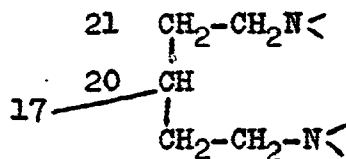
por VEINTE años

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

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIAMINOESTEROIDES"

La presente invención se refiere a diamino estero^uroides, así como a un procedimiento de preparación de estos compuestos.

La invención está relacionada, en particular, con diamino esteroides de nueva estructura, productos caracterizados por la presencia de una cadena lateral enlazada al carbono 17 de conformación simétrica siguiente:



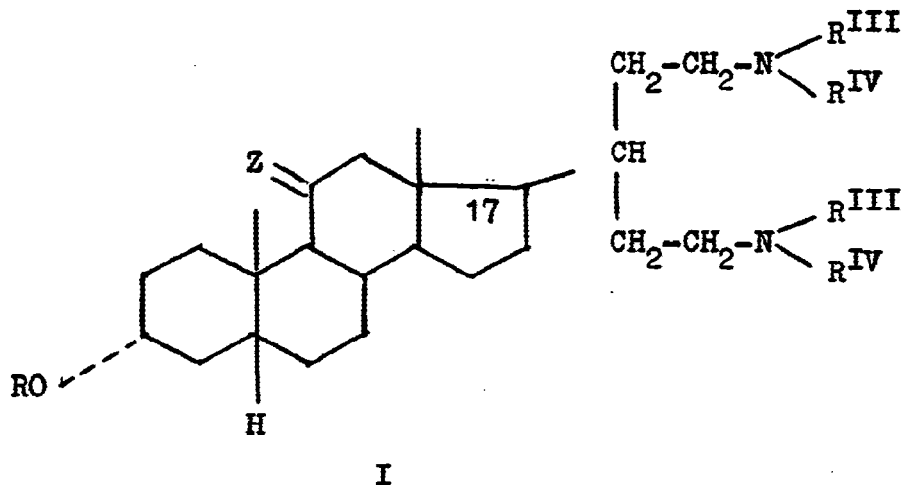
10



La invención tiene por objeto, más en particular todavía, a título de productos industriales nuevos, la clase nueva de los diamino esteroides de la fórmula general I:

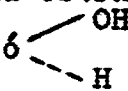
5

10



15

20

en la cual R representa hidrógeno o un radical acilo, R^{III} hidrógeno, un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, R^{IV} un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, pudiendo representar R^{III} + R^{IV} juntos una estructura cíclica eventualmente oxigenada, y Z = H₂ ó  u O, así como las sales y los derivados de amonio cuaternario de estos compuestos.

25

Los compuestos de la invención son productos fisiológicamente activos y están dotados de propiedades farmacodinámicas útiles. Ciertos compuestos de estos ejercen especialmente una actividad dilatadora de la coronaria y espasmolítica notables. Encuentran utilización en la industria farmacéutica que los puede transformar en medicamentos.

30

Uno de los representantes, actualmente preferidos, de la nueva clase de los esteroides obtenidos por el procedimiento de la invención es el 3alfa-acetoxi 21,22bis-

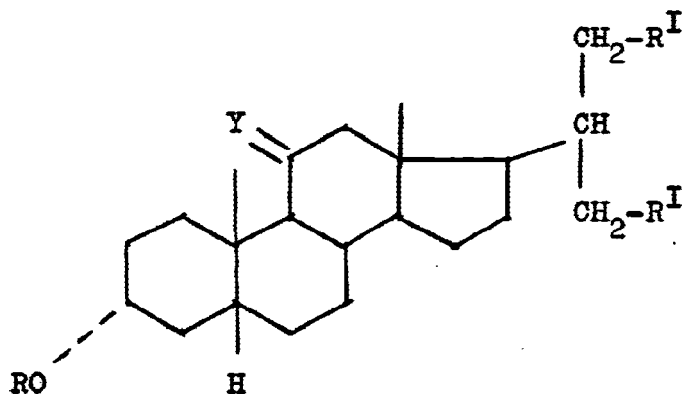


5 -(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano, cuyos efectos dilatadores de la coronaria y espasmolíticos son particularmente intensos y que presenta la ventaja de ejercer una actividad vasodilatadora relativamente duradera.

10 Otros representantes interesantes de esta clase obtenidos también por el procedimiento de la invención son, por ejemplo, el 3alfa-acetoxi 11beta-hidroxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano y el derivado 11-cetónico correspondiente.

15 El procedimiento de preparación de estos compuestos, que es igualmente objeto de la presente invención, se encuentra resumido en el esquema de reacción adjunto.

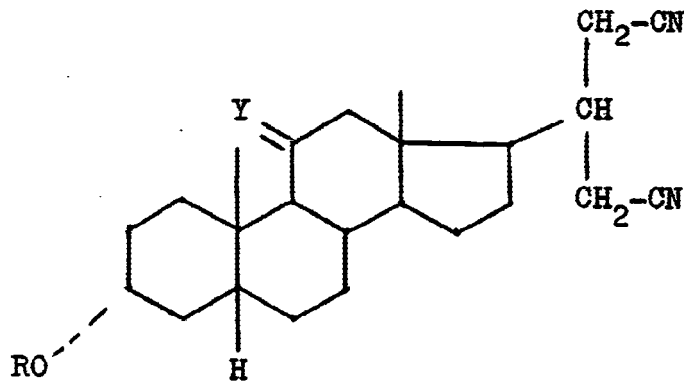
20 Dicho procedimiento se caracteriza esencialmente porque se hace reaccionar un cianuro alcalino sobre un derivado del pregnano, de la fórmula II:



en la cual R representa hidrógeno o un radical acilo, R^I yodo o el grupo mesiloxi e Y = H₂ ó = O, se somete el derivado diciano resultante, de la fórmula III:



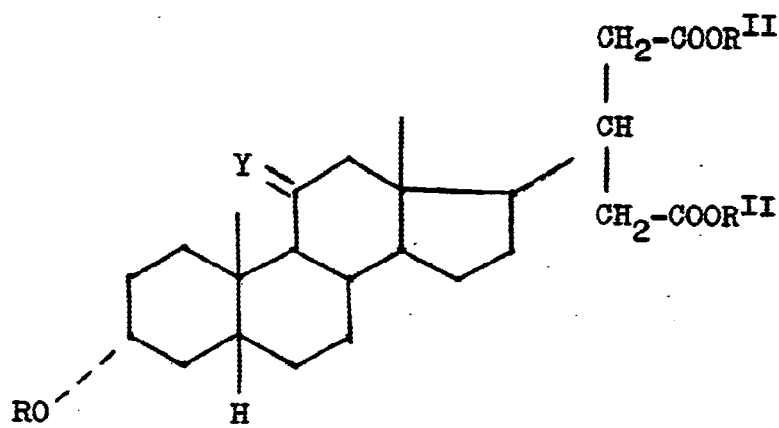
5



III

10 a la hidrólisis alcalina, se obtiene un diácido carboxílico de fórmula IV, con $R = R^{II} = H$:

15

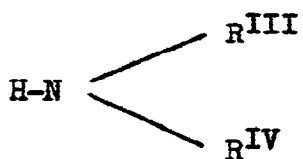


IV

20

cuyo alcohol en 3 se protege eventualmente en forma de un éster, se transforman después los carboxilos del compuesto IV en dicloruros de ácidos por acción de un agente clorurante, se condensa el producto obtenido con una amina de la fórmula:

25



30

en la cual R^{III} representa hidrógeno, un radical alcohilo,

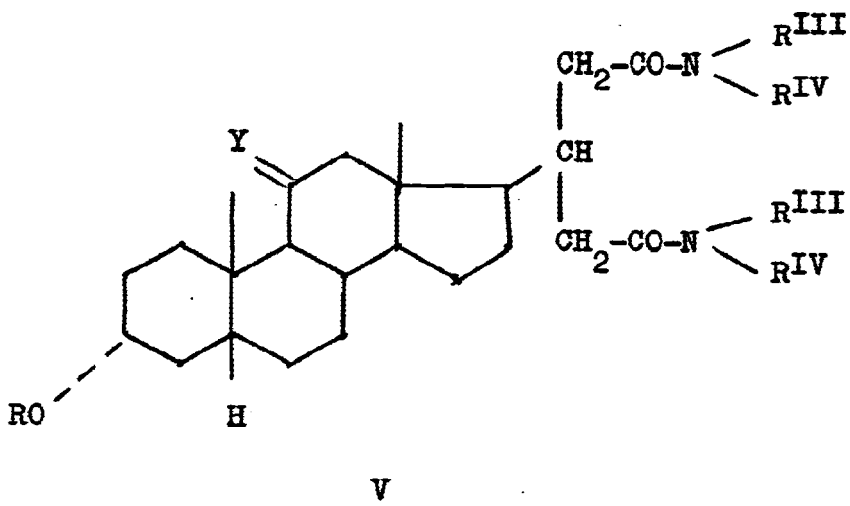
297164



arilo o aralcoholo, R^{IV} un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, pudiendo representar R^{III} + R^{IV} juntos una estructura cíclica eventualmente oxigenada, lo que proporciona una diamida de la fórmula V:

5

10



15

que se hidroliza mediante un agente alcalino, se somete después a la acción de un agente reductor, se obtiene la diamina correspondiente cuyo alcohol en 3 se transforma, llegado el caso, en éster por acción de un derivado funcional de un ácido carboxílico y/o el alcohol en 11 en cetona por oxidación y/o las funciones aminas en sales o en amonios cuaternarios.

20

La ejecución del procedimiento puede estar caracterizada además, por los puntos siguientes:

25

- a) la reacción del compuesto II con un cianuro alcalino se efectúa en dimetilformamida;
- b) en el caso en que el compuesto II sea un di-mesilato, R^I = OSO₂CH₃, la reacción con el cianuro alcalino y especialmente con el cianuro de potasio se efectúa en presencia de una pequeña cantidad de ioduro de potasio;

30

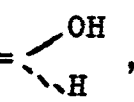


c) se protege la función alcohol del compuesto IV, R = H, en forma de formiato que se obtiene por reacción del alcohol libre con ácido fórmico, a la temperatura ambiente;

5 d) se transforman los carboxilos del compuesto IV en cloruros de ácidos por reacción con el pentacloruro de fósforo;

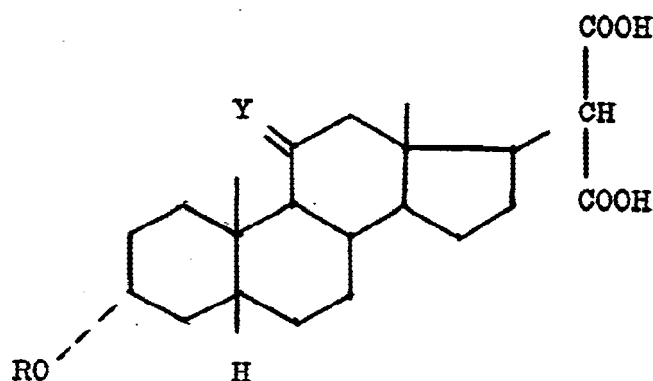
e) el agente de reducción empleado para transformar la diamida V en diamina es el hidruro de litio y aluminio;

10 f) la esterificación del alcohol en 3 del compuesto I con R = H, se efectúa mediante un anhídrido de ácido orgánico carboxílico inferior en piridina;

g) la oxidación del alcohol en 11 del compuesto I, Z = , se efectúa con ayuda de la mezcla sulfocrómica.

15 Como variante del procedimiento arriba indicado, la invención tiene por objeto, además, un procedimiento en el cual el producto de partida es un diácido de la fórmula VI:

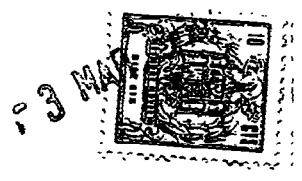
20



25

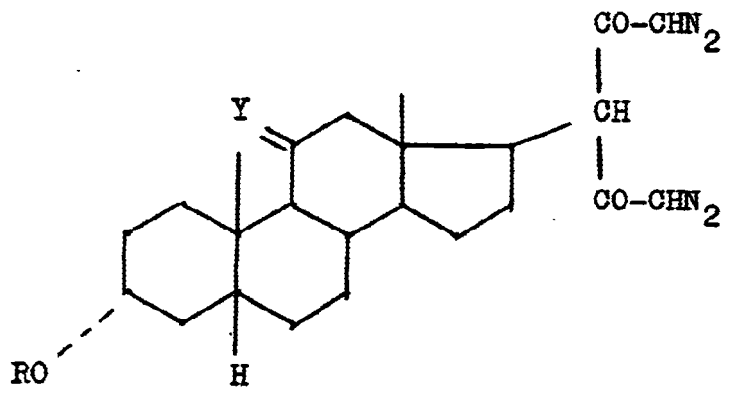
VI

30 en la cual R e Y tienen las mismas significaciones que más arriba. Se lo transforma en dicloruro de ácido corres



pondiente, por acción de un agente clorurante, se condensa este último compuesto con diazometano, se obtiene un derivado bis diazo cetónico de la fórmula VII:

5



10

VII

cuya reagrupación en diéster se provoca por la acción de un alcohol inferior $R^{II}-OH$ en presencia de un catalizador metálico, lo que proporciona un diéster del diácido carboxílico de la fórmula IV con R^{II} -alcohilo, se transforma eventualmente este compuesto por saponificación con ayuda de un álcali en diácido libre de la fórmula IV con $R = R^{II} = H$, y se prosigue la síntesis como se ha expuesto más arriba.

15

20

25

La transformación del diácido VI en dicloruro puede ser efectuada de una manera análoga a la de la transformación del diácido IV, es decir con ayuda de pentacloruro de fósforo, o también con ayuda del cloruro de tiónilo.

30

Para realizar la reagrupación del compuesto diazocetónico VII en diéster de la fórmula IV ($R^{II} =$ alcohilo) se opera de preferencia en metanol y en presencia de benzoato, o de otra sal orgánica de plata, disuelto en un di

297164



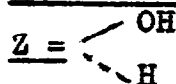
solvente básico como, por ejemplo, trietilamina, lo que conduce al diéster metílico del compuesto IV, $R = CH_3$.

Los productos de partida del presente procedimiento, los compuestos de la fórmula II, pueden ser preparados según los procedimientos descritos en la patente española nº 278.091, y los compuestos VI pueden ser preparados según el procedimiento descrito en la patente española nº 273.977.

Así, por ejemplo, a partir del 3alfa-acetoxi 21,22-dimesiloxi 23,24 bis-nor(5beta)-colano, se prepara el 3alfa-acetoxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor(5beta)-colano, y a partir del 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22-diyodo 23,24bis-nor (5beta)-colano se prepara el 3alfa-acetoxi 11beta-hidroxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24 bis-nor(5beta)-colano, así como por oxidación de este último compuesto se obtiene el derivado 11-cetónico correspondiente.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero sin limitarla.

Ejemplo I: Preparación del 3alfa-acetoxi 11beta-hidroxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano, compuesto I con $R = COCH_3$, $R^{III} = R^{IV} = CH_3$



3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22-diciano 23,24bis-nor (5beta)-colano, compuesto III con $R = COCH_3$,

$Y = O$

a) a partir del derivado diyodado

Se ponen en suspensión 6,264 g de 3alfa-acetoxi

297164



11-oxo 21,22 diyodo 23,24bis-nor (5beta)colano (compuesto II con $R = \text{COCH}_3$, $R^I = \text{I}$, $Y = \text{O}$) descrito en la patente española nº 278.091, en 60 cm³ de dimetilformamida, se añaden 3,9 g de cianuro de potasio, se calienta a 60°C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, y se vierte sobre una mezcla de agua y hielo, se filtra con succión, se lava con agua y se evapora hasta sequedad bajo vacío. El residuo se disuelve en 25 cm³ de piridina, se añaden 12'5 cm³ de anhídrido acético, y se calienta durante una hora a 50°C, se extrae con un disolvente orgánico, y se cristaliza el residuo en metanol. Se obtienen así 1,88 g de 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22-diciano 23,24bis-nor (5beta)-colano (P.F. 166°C, $d_{20}^{20} = +65,5$ c = 0,75% en cloroformo) o sea un rendimiento de 61%.

El producto se presenta en forma de cristales incoloros solubles en benceno y en cloroformo.

Análisis: $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{N}_2 = 424,57$

Calculado:	C%	73,54	H%	8,55	O%	11,31	N%	6,60
Encontrado:		73,5		8,7		10,9		6,7

El producto no está descrito en la bibliografía.

b) a partir de dimesilato:

Se disuelven 15,19 g de 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22-dimesiloxi 23,24 bis-nor (5beta)-colano (compuesto II con $R = \text{COCH}_3$, $R^I = \text{OSO}_2\text{CH}_3$, $Y = \text{O}$, descrito en la patente española nº 278.091) en 135 cm³ de dimetilformamida, y se añade bajo agitación:

cianuro de potasio	8,8	g
ioduro de potasio	0,135	g
agua	45	cm ³

Se calienta durante tres horas a 100°C bajo atmós

297164



Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5

Ácido 3alfa-formiloxi 11-oxo 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico, compuesto IV con R = OCH, R^{II} = H, Y = O.

10

Se disuelven, a la temperatura ambiente, 7,3 g de ácido 3alfa-hidroxi 11-oxo 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico, compuesto IV con R = R^{II} = H, Y = O, en 51 cm³ de ácido fórmico, se mantiene la solución bajo nitrógeno durante dos horas, después se vierte en una mezcla de agua y hielo. El precipitado obtenido se extrae con cloruro de metileno, se lava la solución con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora hasta sequedad bajo vacío. Se obtienen 7,51 g de ácido 3alfa-formiloxi 11-oxo 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico, que se empleará tal cual en la continuación de la síntesis.

15

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20

3alfa-hidroxi 11-oxo 21-22bis-(dimetilformamido) 23,24bis-nor (beta)-colano, compuesto V, con R = H, R^{III} = R^{IV} = CH₃, Y = O.

25

Se disuelven 8,84 g de ácido 3alfa-formiloxi 11-oxo 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico, compuesto IV con R = OCH, R^{II} = H, Y = O, en 50 cm³ de cloroformo seco, y se introducen 10,7 g de pentacloruro de fósforo en suspensión en 60 cm³ de cloroformo.

30

La reacción es rápida y se observa un importante desprendimiento de gas y un aumento de la temperatura. La solución se mantiene a 40°C hasta que no hay más desprendimiento gaseoso y se evapora hasta sequedad bajo va-

297164



cío. El residuo se disuelve en 100 cm³ de benceno y, después, se introducen 36 cm³ de dimetilamina enfriada a 0°C. La mezcla de reacción se mantiene durante una noche a 0°C, se vierte después en una mezcla de agua y hielo.

5 La solución bencénica se lava sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico, con agua y con agua salada, se seca y se evapora hasta sequedad.

Se disuelve el residuo en 80 cm³ de metanol, se añaden después 20 cm³ de una solución de sosa normal, y se
10 deja bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante una hora. Se diluye con 500 cm³ de agua y se extrae con mezcla de benceno y éter en proporción 1:1, se lava con agua y después con agua salada, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se recristaliza en acetato de etilo y se
15 obtienen 4,79 g de 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,22bis-(dimetilformamido) 23,24 bis-nor (5beta)-colano, rendimiento: 51%.

Este compuesto se presenta en forma de cristales incoloros solubles en cloroformo y en los alcoholes, e in
solubles en agua, P. F. 190-191, / $d_{20}^D = + 58^{\circ}$ (c =
20 0,9%, en etanol).

Análisis : C₂₈H₄₆O₄N₂ = 474,66

Calculado : C% 70,84 H% 9,77 N% 5,90 O% 13,48

Encontrado : 70,7 9,5 5,8 13,4

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.
25

3alfa-acetoxi 11beta-hidroxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano, compuesto I con R = COCH₃, R^{III} = R^{IV} = CH₃, Z =
 $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$

A una suspensión de 7,5 g de hidruro de aluminio
30 y litio en 125 cm³ de tetrahidrofurano, se añade una solu

297164



ción de 5 g de 3alfa-hidroxi 11-oxo 21,22bis-(dimetilfor-
mamido) 23,24bis-nor (5beta)colano, compuesto V con R = H,
R^{III} = R^{IV} = CH₃, Y = O, disueltos en 125 cm³ de tetrahi-
drofurano. Se calienta a reflujo durante 22 horas, se en-
fría, se añaden 40 cm³ de tetrahidrofurano al 75% de agua,
250 cm³ de sosa 2N y 300 cm³ de la mezcla benceno y éter
en proporción 1:1. Se filtra la suspensión así obtenida,
se lava la fase orgánica con agua salada, se seca y se
evapora hasta sequedad.

10 Al residuo se le añaden 26 cm³ de piridina y 13
cm³ de anhídrido acético. El medio de reacción se mantie-
ne a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno durante
tres horas y, después, se vierte en una mezcla de agua y
hielo. Al cabo de treinta minutos de reposo se alcalini-
za por adición de 75 cm³ de trietilamina y se extrae con
mezcla de benceno y éter en proporción de 1:1. Los extrac-
tos se lavan con agua, con bicarbonato sódico y con agua
salada, se secan y se evaporan a sequedad. El residuo cris-
taliza en éter isopropílico. Se obtiene el 3alfa-acetoxi

15 11beta-hidroxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor
(5beta)-colano con un rendimiento del 76%, P.E. = 154°C,
20 / $d_D^{20} = +59^\circ$ ($c = 1\%$, en etanol).

Este producto se presenta en forma de cristales
incoloros solubles en cloroformo y en los alcoholes y po-
co solubles en el éter isopropílico.

25 Análisis : C₃₀H₅₄O₃N₂ = 490,75
Calculado : C% 73,42 H% 11,10 N% 5,71
Encontrado : 73,2 11,1 5,8

Este compuesto no está descrito en la bibliogra-
fía.

297164



Ejemplo II: Preparación del ácido 3alfa-hidroxi
11-oxo 21-carboxi 24-nor (5beta)-co-
lano 23-oico (compuesto IV con R =
R^{II} = H e Y = O) a partir del áci-
do 3alfa-hidroxi 11-oxo 20-carboxi
(5beta)-pregnano 21-oico (compuesto
VI con R = H e Y = O)

5

Acido 3alfa-formiloxi 11-oxo 20-carboxi (5beta)
-pregnano 21-oico, compuesto VI con R = OCH e
Y = O

10

Se disuelven 10 g de ácido 3alfa-hidroxi 11-oxo
carboxi (5beta)-pregnano 21-oico, descrito en la patente
española nº 273.977 (compuesto VI con R = H e Y = O) en
50 cm³ de ácido fórmico del 98%, y se mantiene la mezcla
de reacción bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura
ambiente durante dos horas. Se vierte sobre una mezcla
de agua y hielo, se filtra con succión, se lava con agua
y se seca. El residuo se disuelve en 400 cm³ de éter, se
trata con negro animal, se filtra y se concentra hasta pe
queño volumen, se hiela, se filtra con succión y se lavan
con éter los cristales formados.

15

20

Se obtienen 6,5 g de ácido 3alfa-formiloxi 11-
-oxo 20-carboxi (5beta)-pregnano 21-oico, P.F. = 240°C
aproximadamente.

25

Este compuesto no está descrito en la bibliogra
fía.

Dicloruro del ácido 3alfa-formiloxi 11-oxo 20-
carboxi (5beta)-pregnano 21-oico.

30

Se calientan durante tres horas a 55°C, 6 g de
ácido 3alfa-formiloxi 11-oxo 20-carboxi (5beta)-pregnano

297164



21-oico, compuesto VI, con R = OCH e Y = O, en 42 cm³ de cloruro de tionilo.

5 Al final de la reacción se destila el exceso de reactivo, se añaden 50 cm³ de éter de petróleo, se filtra con succión, se lava y se obtienen 5,84 g (rendimiento = 89%) del dicloruro del ácido 3alfa-formiloxi 11-oxo 20-carboxi (5beta)-pregnano 21-oico, P.F. = 145°C aproximadamente.

10 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

3alfa-formiloxi 11,21,22-trioxo 21-diazometil 23-diazo 24-nor (5beta)-colano, compuesto VII con R = OCH, Y = O.

15 Agitando y bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 5,5 g de dicloruro del ácido 3alfa-formiloxi 11-oxo 20-carboxi (5beta)-pregnano 21-oico, disueltos en 45 cm³ de benceno, en una solución de diazometano en éter, que contiene 25% de cloruro de metileno.

20 La mezcla de reacción se mantiene durante tres horas entre 0 y +2°C. Se destila el benceno, se añaden 50 cm³ de éter, se filtra con succión y se obtienen 4,85 g (rendimiento = 86%) de 3alfa-formiloxi 11,21,22-trioxo 21-diazometil 23-diazo 24-nor (5beta)-colano, P. F. = 200-210°C.

25 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Acido 3alfa-hidroxi 11-oxo 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico, compuesto IV con R = R^{II} = H e Y = O

30 A una suspensión de 0,937 g de 3alfa-formiloxi

297164



4

11,21,22-trioxo 21-diazometil 23-diazo 24-nor (5beta)-colano, compuesto VII con R = OCH e Y = O, en 18 cm³ de metanol, se añaden lentamente a la temperatura ambiente 0,23 g de benzoato de plata en solución en 2,3 cm³ de trietilamina.

5

Al cabo de cuatro horas y media se filtra, se añaden 2 cm³ de lejía de potasa, se lleva a reflujo durante una hora, se añade agua, se acidifica por adición de ácido clorhídrico, y se extrae con una mezcla de acetato de etilo y éter.

10

El ácido obtenido se esterifica con diazometano en una mezcla de cloruro de metileno y éter, y se cromatografía sobre silicato de magnesio; después de elución con benceno al 1% de metanol, se obtiene un producto que se saponifica con sosa, aislándose 0,29 g de ácido 3alfa-hidroxi 11-oxo 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico, idéntico al producto obtenido en el Ejemplo precedente.

15

Ejemplo III: Preparación del 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano, compuesto I con R = COCH₃, R^{III} = R^{IV} = CH₃ y Z = O

20

Se disuelven, agitando, 1,96 g de 3alfa-acetoxi 11beta-hidroxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis nor (5beta)-colano, compuesto I con R = COCH₃ y Z = $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{---} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$, obtenido en el Ejemplo I, en 30 cm³ de ácido acético al 1% de agua.

25

Se añaden lentamente 1,4 cm³ de solución sulfocrómica preparada a partir de:

297164



135 g de ácido crómico
 115 cm³ de ácido sulfúrico concentrado
 y 500 cm³ de agua,

5

y se prosigue la agitación a la temperatura ambiente duran
 te una hora.

Después de añadir 2 cm³ de metanol y 65 cm³ de
 agua, se neutraliza con 130 cm³ de amoníaco concentrado.
 Se hiela, se añaden 10 cm³ de trietilamina y se extrae con
 la mezcla de benceno y éter. Los extractos se lavan con
 agua pura, se secan y se destilan hasta sequedad. Se ob-
 tienen 2,88 g de producto que se presenta en forma de un
 aceite incoloro.

10

Diclorhidrato: El producto obtenido se disuelve en 20 cm³
 de acetona.

15

Se filtra, se añaden después 4 cm³ de una solu-
 ción en éter de ácido clorhídrico seco 2,6N. Se diluye
 con 120 cm³ de éter anhidro, se deja en reposo medio día,
 se filtra con succión, se lava sucesivamente con mezcla
 de acetona y éter, después, con éter anhidro, y se seca.

20

Se obtienen 2,057 g (o sea un rendimiento del
 91%) de diclorhidrato del 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22bis-
 (dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano, P.F.
 aproximadamente igual a 250-260°C, / $d_D^{20} = +47^{\circ}$ (c = 1%,
 en etanol).

25

El producto es soluble en agua, en alcohol y en
 cloroformo.

Análisis : C₃₀H₅₄O₃N₂Cl₂ = 561,66

Calculado : C% 64,15 H% 9,69 N% 4,99 Cl% 12,63

Encontrado: 64,2 9,9 4,7 12,3

30

Este compuesto no está descrito en la literatura

297164



fía.

Ejemplo IV: Preparación del 3alfa-acetoxi 21,22
bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor
(5beta)-colano, compuesto I con R
= COCH₃, R^{III} = R^{IV} = CH₃ y Z = H₂

5

El 3alfa-acetoxi 21,22 bis-(dimetilaminometil 23,24bis-nor (5beta)-colano se prepara de manera análoga a la del Ejemplo I, a partir del 3alfa-acetoxi 21,22-dime siloxi 23,24bis-nor (5beta)-colano (compuesto II con R = COCH₃, R^I = OSO₂CH₃ e Y = H₂, descrito en la patente espa ñola nº 278.091.

10

La tabla siguiente indica las constantes de los compuestos obtenidos.

Estos compuestos no están descritos en la biblio grafía.

15

297164

PRODUCTOS	Punto de fusión	Poder rotatorio	
		α	$\frac{20}{D}$ Disolventes
3alfa-acetoxi 21,22-diciano 23,24bis-nor (5beta)-colano, compuesto III con R = COCH ₃ , Y = H ₂	167-168°C	+48°,5	cloroformo
Acido 3alfa-hidroxi 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico, compuesto IV con R = RII = H; Y = H ₂	257°C		
Acido 3alfa-formiloxi 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico, compuesto IV con R = OCH, RII = H, Y = H ₂	Hacia 160°C		
3alfa-hidroxi 21,22bis-(dimetilformamido) 23,24bis-nor (5beta)-colano, compuesto V con R = H, RIII = RIV = CH ₃ , Y = H ₂	212°C	+ 37°	etanol
3alfa-acetoxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano (dihidrato), compuesto I, con R = COCH ₃ , RIII = RIV = CH ₃ , Z = H ₂	230-240°C	+ 39°,5	etanol

297164





La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 4 de Marzo de 1963, bajo el número P.V. 926.732, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

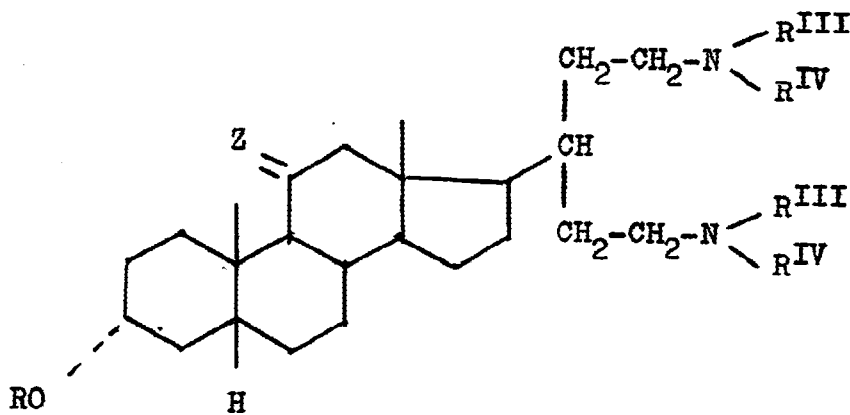
10

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

15


1.- Un procedimiento de preparación de diamino-esteroides de la fórmula general I:

20



I

25

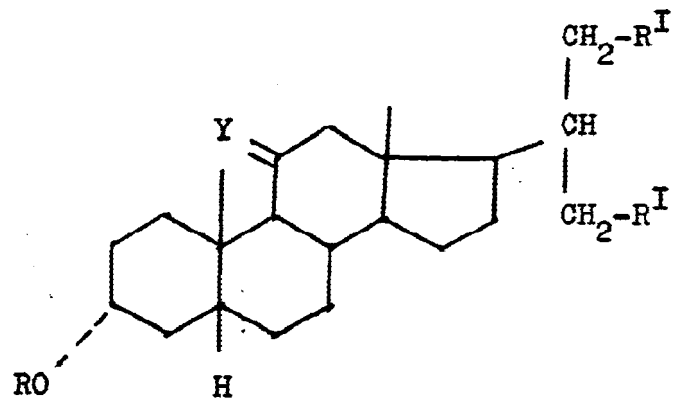
en la cual R representa hidrógeno o un radical acilo, R^{III} hidrógeno, un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, R^{IV} un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, pudiendo representar R^{III} + R^{IV}, juntos, una estructura cíclica eventualmente oxigenada, y Z = H₂ ó  u O, así como de las sales y los derivados de amonio cuaternario de estos

30



compuestos, y especialmente: el 3alfa-hidroxi 21,22 bis-
 (dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano y el ace-
 tato en 3 correspondiente; el 3alfa, 11beta-dihidroxi
 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano
 5 y el acetato en 3 correspondiente; el 3alfa-acetoxi 11-oxo
 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano,
 caracterizado porque se hace reaccionar un cianuro alcali
 no sobre un derivado del pregnano de la fórmula II:

10

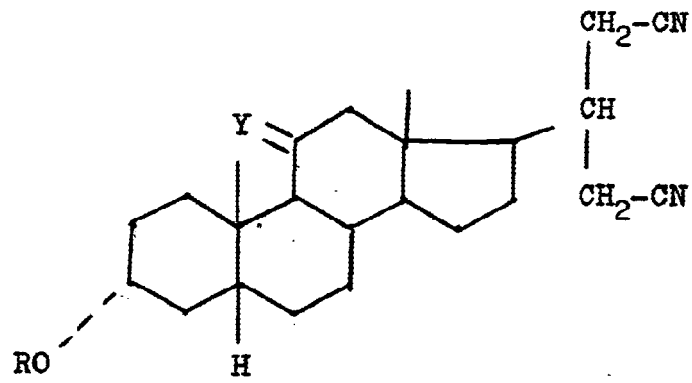


15

II

en la cual R representa hidrógeno o un radical acilo, R^I
 iodo o el grupo mesiloxi, e Y = H₂ ó = O, se somete el
 20 derivado diciano resultante de la fórmula III:

20



25

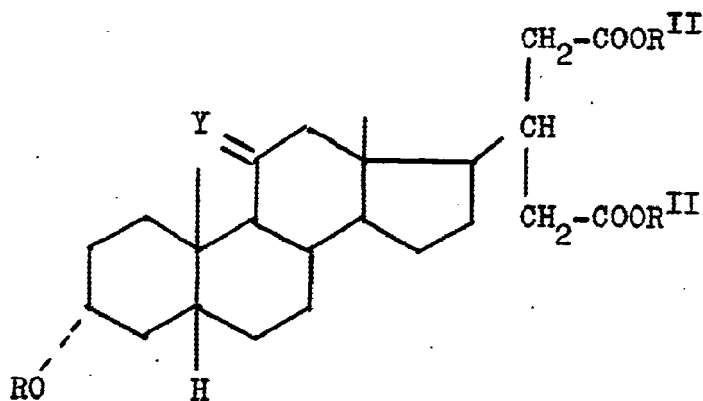
III

a hidrólisis, se obtiene un diácido carboxílico, de la
 30 fórmula IV, con R = R^{II} = H:

30



5

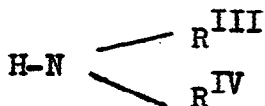


IV

10

cuyo alcohol en posición 3 se protege eventualmente en forma de un éster, transformando después los carboxilos del compuesto IV en dicloruros de ácido o en esteres, se condensa el producto obtenido con una amina de la fórmula:

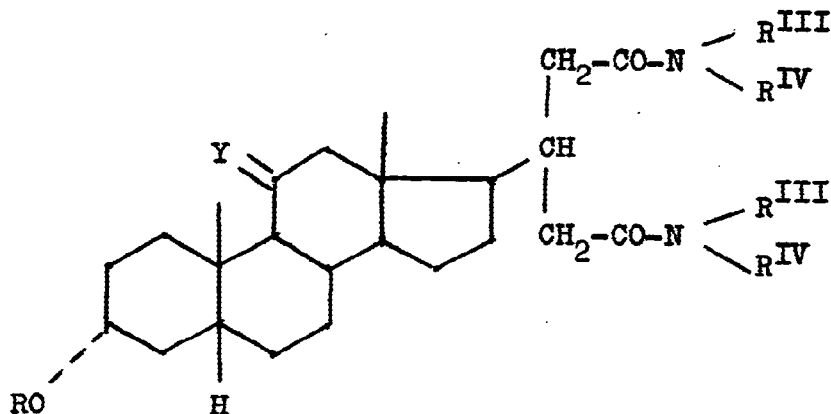
15



20

en la cual R^{III} representa hidrógeno, un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, R^{IV} un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, pudiendo representar $\text{R}^{\text{III}} + \text{R}^{\text{IV}}$, juntos, una estructura cíclica eventualmente oxigenada, lo que proporciona una diamida de la fórmula V:

25



V

30

que se hidroliza mediante un agente alcalino, se somete



después a la acción de un agente reductor, se obtiene la diamina correspondiente cuyo alcohol en posición 3 se transforma, llegado el caso, en éster y/o el alcohol en 11 en cetona y/o las funciones aminas en sales o en amonios cuaternarios.

5

2.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la reacción del compuesto II con un cianuro alcalino se efectúa en dimetilformamida.

10

3.- Procedimiento según los puntos 1 y 2, caracterizado porque en el caso de que el compuesto II sea un dimesilato, $R^I = OSO_2CH_3$, la reacción con el cianuro alcalino y, especialmente, con el cianuro de potasio, se efectúa en presencia de una pequeña cantidad de ioduro de potasio.

15

4.- Procedimiento según los puntos 1 a 3, caracterizado porque la función alcohol del compuesto IV, $R = H$, se protege en forma de formiato que se obtiene por reacción del alcohol libre con el ácido fórmico a la temperatura ambiente.

20

5.- Procedimiento según los puntos 1 a 4, caracterizado porque se transforman los carboxilos del compuesto IV en cloruros de ácidos mediante la reacción con pentacloruro de fósforo.

25

6.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 5, caracterizado porque el agente de reducción empleado para transformar la diamida V en diamina, es el hidruro de litio y aluminio.

30

7.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 6, caracterizado porque la esterificación del alcohol en 3 del compuesto I con $R = H$, se efectúa mediante un anhi-

297164

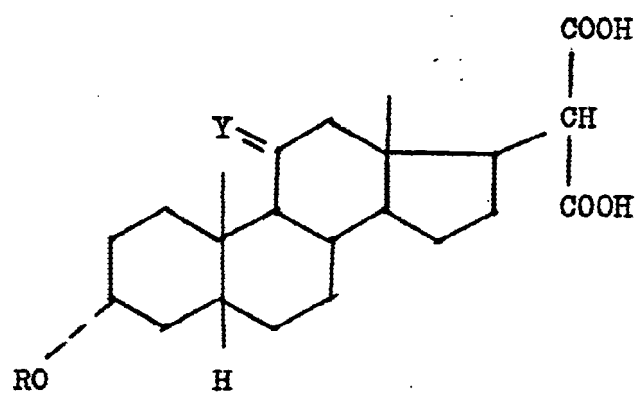


drido de ácido orgánico inferior en piridina.

5 8.- Procedimiento de acuerdo con los puntos 1 a 7, caracterizado porque la oxidación del alcohol en 11 del compuesto I, Z = $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$, se efectúa con ayuda de la mezcla sulfocrómica.

9.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque el producto de partida es un diácido de la fórmula VI:

10

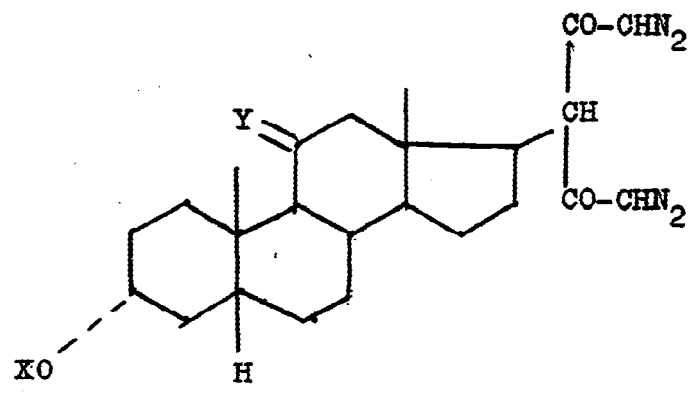


15

VI

que se transforma en dicloruro de ácido correspondiente, se condensa este último compuesto con diazometano, se obtiene un derivado bis diazocetónico, de la fórmula VII:

20



25

VII

30 cuya reagrupación en diéster se provoca por la acción de



un alcohol inferior $R^{II}-OH$ en presencia de un catalizador metálico, lo que proporciona un diéster del ácido carboxílico de la fórmula IV con $R^{II} = \text{acilo}$, se transforma eventualmente este compuesto por saponificación con ayuda de un álcali en diácido libre, de fórmula IV con $R = R^{II} = H$, y se prosigue la síntesis según el punto 1.

10.- Procedimiento según el punto 9, caracterizado porque la transformación del diácido VI en dicloruro se efectúa con ayuda de pentacloruro de fósforo.

11.- Procedimiento de acuerdo con el punto 10, caracterizado porque el reagrupamiento del compuesto diazocetónico VII se efectúa en metanol y en presencia de benzoato de plata en solución en trietilamina, obteniéndose se un diéster metílico del compuesto IV, $R^{II} = CH_3$.

12.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2, en el cual siendo el producto de partida el 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22-diiodo 23,24bis-nor (5beta)-colano o el 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22-dimesiloxi 23,24bis-nor (5beta)-colano y siendo dimetilamina la amina que se condensa con el dicloruro de ácido del compuesto IV, se obtiene el 3alfa, 11beta-dihidroxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano, el cual por esterificación con ayuda de anhídrido acético en piridina, proporciona el acetato correspondiente en posición 3.

13.- Un procedimiento según el punto 12, en el cual el 3alfa-acetoxi 11beta-hidroxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-pregnano se somete, además, a la oxidación sulfocrómica, obteniéndose el 3alfa-acetoxi 11-oxo 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-pregnano y transformándolo llegado el caso en el di-

257164



clorhidrato.

297164

5 14.- Un procedimiento según los puntos 9 y 10, en el cual, siendo el producto de partida el ácido 3alfa-hidroxi 11-oxo 20-carboxi (5beta)-pregnano 21-oico, se obtiene el ácido 3alfa-hidroxi 11-oxo 21-carboxi 24-nor (5beta)-colano 23-oico.

10 15.- Un procedimiento según los puntos 1 y 2, en el cual, siendo el producto de partida el 3alfa-acetoxi 21,22-diyodo 23,24bis-nor (5beta)-colano o el 3alfa-acetoxi 21,22-dimesiloxi 23,24bis-nor (5beta)colano y siendo la amina que se condensa con el dicloruro de ácido del compuesto IV, la dimetilamina, se obtiene el 3alfa-acetoxi 21,22bis-(dimetilaminometil) 23,24bis-nor (5beta)-colano.

15 16.- Procedimiento de preparación de diaminoesteroides.

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

20 Esta Memoria consta de veintiséis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

5 3 MAR 1964

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

