



1964

297463

297463

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE COLESTERINA", a favor de la firma alemana E. MERCK, A.G., residente en DARMSTADT (Alemania).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha observado, que derivados de colessterina determinados, en los que se sustituye uno o dos átomos de carbono de la cadena lateral mediante oxígeno o mediante oxígeno y nitrógeno, inhiben la síntesis fisiológica de la colessterina. Por lo tanto estos compuestos son adecuados para el tratamiento de hipercolesterinemia en la medicina humana. Además las nuevas sustancias se caracterizan por su buena tolerancia.

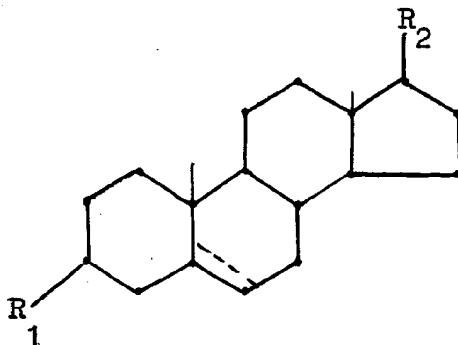
10.

El objeto de la invención es un procedimiento

297453



para la preparación de derivados de colesteroína, eventualmente saturados en posición 5,6, de la fórmula



donde

5.  $R_1$  significa cloro o un grupo hidroxilo, un grupo O-acilo que contiene 1-6 átomos de carbono, o un grupo O-alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono,
10.  $R_2$  significa una cadena lateral de colesteroína o de 24-nor-colesteroína, en donde está sustituido cada vez, uno de los grupos  $CH_2$  por un átomo de oxígeno, una cadena lateral de 20-aza-24-oxa-colesteroína o de 22-oxa-25-aza-colesteroína o un grupo  $Z-CH_2-CH_2-O$ , y
15.  $Z$  significa un grupo isopropilaminometilo, isobutilaminometilo, isopropoxiaminometilo o dimetilaminometilo, o un grupo
20. dimetilamino, dietilamino, isopropilamino,

297463



N-isopropil-N-metilamino o N-isopropil-N-etilamino,

- así como sus sales de adición de ácido, el cual consiste en que se esterifica, según un procedimiento de esterificación de por sí conocido un 17-, 20-, 22- ó 23-alcohol-esteroide, que contiene adecuadamente en posición 3, un átomo de cloro o un grupo hidroxilo alterado funcionalmente, y eventualmente en presencia de un agente de condensación, como un formador de alcoholato o bien un agente de deshidratación con isopropanol, isobutanol o un alcohol de la fórmula  $Z-CH_2-CH_2-OH$  (Z tiene la significación indicada), o porque se utiliza para la esterificación, en lugar de un alcohol, un éster capaz de reaccionar de uno de tales alcoholes, o porque se reduce mediante tratamiento con un borano, un esteroide de la fórmula citada en el concepto anterior, que en la vecindad de un átomo de oxígeno situado en la cadena lateral posee un grupo carbonilo o tiocarbonilo, y porque en el esteroide así obtenido se libera eventualmente y en forma usual, un grupo hidroxilo alterado funcionalmente y situado en posición 3, y/o porque un grupo hidroxilo libre o bien alterado funcionalmente, situado en esta posición, se transforma, según un procedimiento de acilación en sí usual, en un grupo O-acilo con 1-6 átomos de carbono, o se sustituye por un átomo de cloro, según un procedimiento de cloración usual, y/o se transforma en un grupo O-alquilo con 1-4 átomos de carbono, según un procedimiento de alquilación conocido, y/o porque se hidrogena eventualmente, según un
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



297463

procedimiento de por si conocido, un doble enlace presente en posición 5,6 del esteroide obtenido, y porque se transforma eventualmente los esteroides conteniendo nitrógeno, preparados, en sales de adición de ácido.

5.

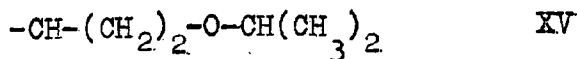
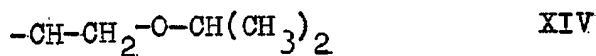
Por razones de orientación se representan a continuación los grupos posibles para el radical

R<sub>2</sub>:

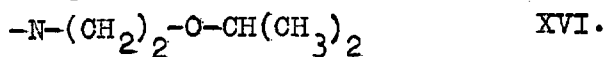
- |     |  |      |
|-----|--|------|
| 10. | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | I    |
|     | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | II   |
|     | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>            | III  |
|     | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | IV   |
|     | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>           | V    |
| 15. | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | VI   |
|     | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | VII  |
|     | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>            | VIII |
|     | CH <sub>3</sub>  |      |
| 20. | -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>            | IX   |
|     | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |      |
|     | -CH-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>           | X    |
|     | CH <sub>3</sub>  |      |
| 25. | -CH-O-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                           | XI   |
|     | CH <sub>3</sub>  |      |
|     | -CH-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>            | XII  |
|     | CH <sub>3</sub>  |      |
| 30. | -CH-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>          | XIII |
|     | CH <sub>3</sub>  |      |



297463



5.



10. Por tanto, se obtienen según la invención, los siguientes compuestos (nomenclatura según Elseviere Encyclopaedia of Organic Chemistry, Elsevier-Verlag, Admsterdam 1954, vol. 14 S, pag. 1355 S):

la 20-oxa-21-nor-colesterina,

15.

la 20-oxa-21,24-bis-nor-colesterina,

la 20,24-dioxa-21-nor-colesterina,

la 20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina,

la 20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina,

la 20-oxa-21,24-bis-nor-25-aza-colesterina,

20.

la N-etil-20-oxa,21,26-bis-nor-24-aza-colesterina,

la N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina,

la N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina,

la 22-oxa-colesterina,

la 22-oxa-24-nor-colesterina,

25.

la 22-oxa-25-aza-colesterina,

la 23-oxa-colesterina,

la 23-oxa-24-nor-colesterina,

la 24-oxa-colesterina,

la 20-aza-24-oxa-colesterina,

30.

el 20-oxa-21-nor-colestanol,

287463



- el 20-oxa-21,24-bis-nor-colestanol,
  - el 20,24-dioxa-21-nor-colestanol,
  - el 20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol,
  - el 20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
  - 5. el 20-oxa-21,24-bis-nor-25-aza-colestanol,
  - el N-etil-20-oxa-21,26-bis-nor-24-aza-colestanol,
  - el N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
  - el N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
  - el 22-oxa-colestanol,
  - 10. el 22-oxa-24-nor-colestanol,
  - el 22-oxa-25-aza-colestanol,
  - el 23-oxa-colestanol,
  - el 23-oxa-24-nor-colestanol,
  - el 24-oxa-colestanol.
  - 15. el 20-aza-24-oxa-colestanol,
- así como los derivados esterificados en posición 3 de estos de colesteroína y colestanoI, estos es los formiatos,
- 20. acetatos, propionatos,
  - n-butiratos,
  - isobutiratos,
  - n-valeriatos,
  - isobaleriatos,
  - 25. trimetilacetatos,
  - capronatos y
  - ciclopentilcarbonatos,
- así como los derivados 3-metoxi-, 3-etoxi-, 3-n-propoxi-, 3-isopropoxi-, 3-n-butoxi-, 3-iso-butoxi-, 3-butoxi



secundario-, 3-tercibutoxi-colesterina o bien  
colestanol;

5. el 3-cloro-20-oxa-21-nor-colestano,  
el 3-cloro-20-oxa, 21, 24-bis-nor-colestano,  
el 3-cloro-20, 24-dioxa-21-nor-colestano,  
el 3-cloro-20-oxa-21-nor-25-aza-colestano,  
el 3-cloro-20-oxa-21-nor-24-aza-colestano,  
el 3-cloro-20-oxa-21, 24-bis-nor-25-aza-colestano,
10. el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21, 26-bis-nor-24-aza-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestano,  
el 3-cloro-22-oxa-colestano,  
el 3-cloro-22-oxa-24-nor-colestano,
15. el 3-cloro-22-oxa-25-aza-colestano, ,  
el 3-cloro-23-oxa-colestano,  
el 3-cloro-23-oxa-24-nor-colestano,  
el 3-cloro-24-oxa-colestano,  
el 3-cloro-20-aza-24-oxa-colestano,
20. el 3-cloro-20-oxa-21-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20-oxa-21, 24-bis-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20, 24-dioxa-21-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20-oxa-21-nor-25-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20-oxa-21-nor-24-aza-5-dehidro-colestano,
25. el 3-cloro-20-oxa-21, 24-bis-nor-25-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21, 26-bis-nor-24-aza-5-dehidro-co-  
lestano,  
el 3-cloro-N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-5-dehidro-colestano,
30. el 3-cloro-22-oxa-5-dehidro-colestano,

257463



- el 3-cloro-22-oxa-24-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-22-oxa-25-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-23-oxa-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-23-oxa-24-nor-5-dehidro-colestano,  
5. el 3-cloro-24-oxa-5-dehidro-colestano y  
el 3-cloro-20-aza-24-oxa-5-dehidro-colestano.

- Como se refirió preliminarmente, todos los compuestos citados pueden obtenerse mediante un procedimiento de eterificación en sí conocido. En cada caso se parte además o de dos alcoholes o de un alcohol y un éster capaz de reacción de otro alcohol. Se pueden citar, por ejemplo, los compuestos del tipo I al IX de los 17-alcohol-esteroides adecuados y los correspondientes alcoholes de isoalquilo, de isoalcoxialquilo o bien de alquilaminoalquilo.
- 10.
- 15.

Para la preparación de compuestos del tipo X al XII se puede partir, por ejemplo, de los 20-alcohol-esteroides adecuados y los correspondientes alcoholes de isoalquilo o bien de dialquilaminoalquilo.

20. Los compuestos del tipo XIII y XIV pueden obtenerse, por ejemplo mediante reacción de los 22-alcohol-esteroides adecuados con butanol secundario o bien con isopropanol.

25. Los compuestos del tipo III, y XV y XVI pueden obtenerse, por ejemplo, mediante tratamiento de los 23-alcohol-esteroides correspondientes con isopropanol.

30. En las reacciones citadas puede sustituirse, si es caso, uno de los alcoholes utilizados como compañero de reacción, por un éster de uno de tales alcoholes capaz de reaccionar, adecuado para las esterifica-

297400



ciones. Tales ésteres de un alcohol, capaces de reaccionar, adecuados para las esterificaciones, son por ejemplo los haluros, como cloruros, bromuros o yoduros de estos alcoholes, pero también los ésteres sulfúricos o sulfónicos, como por ejemplo metansulfonatos o p-toluensulfonatos.

5.

La eterificación se realiza convenientemente en presencia de un agente de condensación. Como agentes de condensación se pueden utilizar, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, además formadores de alcoholato, como meta-

10.

les alcalinos; hidruros alcalinos, amidas alcalinas o compuestos metalorgánicos, como litio metilo. También son agentes de condensación adecuados los aceptores de iones de halógeno, como sales de plomo o compuestos de plata, carbonato de plata, acetato de plata, nitrato de plata,

15.

perclorato de plata o fluoborato de plata. En caso de que se parta de dos alcoholes, se utiliza, como agente de condensación, un agente de deshidratación; como óxido de aluminio, ácido sulfúrico o una de sus sales

20.

ácidas, ácido bórico o ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido p-toluolsulfónico. Es ventajoso realizar la reacción en presencia de un disolvente. Como disolvente pueden utilizarse hidrocarburos, como ciclohexano, benceno, toluol, xilol o ésteres, como tetrahidrofurano,

25.

dioxano, y además acetonitrilo, acetona, nitrometano, o también amoniaco flúido.

En caso de que se trabaje bajo condiciones deshidratantes, es especialmente adecuada la utilización de tales disolventes, como por ejemplo benceno o toluol, con cuya ayuda el agua formada en la reacción

30.

297433



se deja eliminar mediante destilación azeotropa. La formación de alcoholato también se puede emprender en amoniaco fluido, acto seguido se elimina el amoniaco fluido y después se realiza la reacción en presencia de uno de los disolventes de alto punto de ebullición citados.

5-

Los esteroides utilizados como material de partida, poseen en posición 3, o un átomo de cloro o un grupo hidroxilo alterado funcionalmente. El grupo hidroxilo puede presentarse como grupo éster o como grupo éter (de la clase acetal) fácilmente desdoblable, por ejemplo como grupo tetrahidropiranyléter o alfa-etoxietiléter. En caso de que el esteroide de partida contenga un doble enlace 5,6, también se puede presentar el compuesto 3-hidroxi-5-eno como i-esteroide, es decir, se puede partir de los 3alfa,5alfa-ciclo-6-ol-esteroides correspondientes, en donde puede igualmente esterificarse o eterificarse el grupo 6-hidroxilo.

10.

15.

20.

En caso de que se utilice un éster capaz de reacción, de un alcohol-esteroide, como un componente de reacción para la eterificación, es de observar como particularidad, que el átomo C-esteroide, que lleva el grupo capaz de reacción, por ejemplo un átomo de halógeno o un radical de ácido p-toluol-sulfónico, introduce en la reacción la reversión de Walden. Para la preparación de los compuestos 20-oxa se parte, por consiguiente, de 17beta-hidroxiesteroides, en caso de que se haga reaccionar un alcohol-esteroide libre con un éster de capaz reacción, de otro

25.

30.



- alcohol análogo. Si en cambio se utiliza un éster capaz de reacción, de un alcohol-esteroide, por ejemplo un derivado halógeno, o un éster del ácido p-toluol-sulfónico, se parte de los 17alfa-esteroides correspondientes. Analogamente, se utiliza para la preparación de
5. los compuestos 22-oxa, 20alfa<sub>F</sub>-hidroxiesteroides, pero también 20beta<sub>F</sub>-halogenoesteroides y éster sulfónico 20beta<sub>F</sub>-hidroxiesteroide.
- Principalmente se puede utilizar para la ete-
10. rificación todos aquellos procedimientos, que se describen en el libro de Houben, "Methoden organische Chemie", Thieme Verlag, Leipzig, 1930, 3ª edición tomo 3, páginas 132-169.
- Los productos de reacción obtenidos de esta
15. forma, pueden aislarse de la mezcla reaccional, según la invención, y en forma de usual, mediante extracción, cromatografía o cristalización.
- Según la invención, se pueden además preparar
20. los nuevos compuestos, al partir de tales esteroides, que poseen la fórmula estructural citada al principio, pero que sin embargo contienen un grupo carbonilo o tiocarbonilo en posición vecina a un átomo de oxígeno existente en la cadena lateral. Tales ésteres de esteroide se dejan reducir para los productos finales
25. deseados, mediante tratamiento con un borano, de preferencia con diborona. Por lo general, el borano se autoproduce en la solución reaccional, al utilizarse, por ejemplo, como agente de reducción, una mezcla de trifluoruro de boro con tetrahidridoaluminato de litio
30. o tetrahidridoboronato de sodio. Sin embargo, tam-

297463

10 MAR



- bién es posible introducir el borano en la solución reaccional, que contiene en forma conveniente todavía otro trifluoruro de boro. La reacción se realiza ventajosamente en presencia de un disolvente, por ejemplo de un éter, como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o dimetiléter de dietilenglicol. Las temperaturas reacciones necesarias se hallan entre  $-30^{\circ}$  y  $+150^{\circ}$  C. En una reducción tal no es necesario, que se proteja en cualquier forma un grupo hidroxilo eventualmente presente en posición 3. Sin embargo, también se puede utilizar como material de partida, esteroides, cuyo grupo hidroxilo está alterado funcionalmente en posición 3, por ejemplo se puede partir de i-esteroide o esteroides correspondientes con un grupo acetal en posición 3.
5.  
10.  
15.

- En un esteroide, así obtenido, que posee en posición 3 un grupo hidroxilo alterado funcionalmente, puede este ponerse en libertad en forma usual. La eliminación del grupo protegido se efectúa mediante hidrólisis usual, reductiva, alcalina o ácida que, en el caso de que se trate de un grupo éster, se transforma en los éteres de tipo acetal, así como en los i-esteroides, en general solamente ácidos. Son especialmente adecuado para la hidrólisis alcalina, los hidróxidos alcalinos. El ácido mineral alcohólico o acuoso-alcohólicos es en especial ventajosos para una hidrólisis ácida.
20.  
25.

- Según la invención, un grupo hidroxilo puesto en libertad o existente en posición 3 en los productos finales obtenidos, pueda además sustituirse mediante un átomo de cloro, según un procedimiento usual de clo-
- 30.



- ración. Para una de tales cloraciones se utiliza como agente de cloración, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, o pentacloruro de fósforo. También se pueden transformar los 3-hidroxi-esteroides, primero en 3-cloro-formatos de esteroide y éstos descomponen térmicamente para llegar a los compuestos 3-cloro-esteroides. Además se puede partir de los 1-esteroides o 6-éteres de 1-esteroide y estos hacerse reaccionar con ácidos clorhídrico o cloruro de acetilo. También se pueden obtener
5. de los 3-éteres de esteroide o de los ésteres de esteroide-3-sulfónico, los compuestos 3-cloro-esteroides correspondientes mediante tratamiento con ácido clorhídrico o una sal de ácido clorhídrico. La reacción se realiza ventajosamente en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo benceno, dioxano, piridina, etc. Principalmente se puede variar una cloración tal, según los métodos, como se describen por ejemplo en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Verlag Georg Thieme, Stuttgart, tomo V/3, 4ª edición, (1962), pag. 760 a 960.
- 10.
- 15.
20. Según la invención, un grupo hidroxilo puesto en libertad o existente en posición 3, en los productos finales obtenidos, puede además transformarse según los procedimientos usuales de alquilación en un grupo O-alquilo con 1-4 átomos de carbono. Una eterificación o bien alquilación tal se realiza según los procedimientos usuales. Como agentes de alquilación pueden entrar en consideración bromuro, cloruro o yoduro metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, iso-butílico y tercibutí-
- 25.
- 30.

297463



lico. También se puede utilizar un alcohol adecuado con 4 átomos de carbono y éste hacerse reaccionar con el 3-cloro-esteroide correspondiente o -bajo condiciones de deshidratación- con el 3-hidroxi-esteroide correspondiente.

5. En lugar de un 3-hidroxi-esteroide puede utilizarse, asimismo, para esta reacción, un esteroide con grupo 3-hidroxi alterado funcionalmente, por ejemplo un éster sulfónico de 3-hidroxi-esteroide o un i-esteroide. Además se puede utilizar el mismo

10. alcohol como disolvente. Eventualmente es conveniente trabajar en presencia de un agente de condensación, como por ejemplo un formador de alcoholato, o un catalizador, como ácido p-toluolsulfónico.

15. Según la invención es además posible transformar, según procedimiento usual de acilación, un grupo OH, puesto en libertad o existente en posición 3, en un grupo O-acilo con 1-6 átomos de carbono. También se puede utilizar para la reacción de esterificación, como material de partida, un esteroide con un grupo

20. 3-hidroxi alterado funcionalmente, por ejemplo un éster sulfónico 3-hidroxi-esteroide o un i-esteroide. Para una reacción tal de esterificación son adecuados, por ejemplo, los cloruros de ácido, o anhídridos ácidos de los ácidos enumerados a continuación, o bien los mismos ácidos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butírico, ácido isobutírico, ácido n-valeriánico, ácido isovalerianico, ácido trimetilacético, ácido caprónico o ácido ciclopentilcarboxílico.

30. Según la invención, se puede hidrogenar, se-



- gún un procedimiento en sí conocido, un doble enlace existente en posición 5,6 en un esteroide así preparado. Una hidrogenación tal se realiza en general, en presencia de catalizadores de metal noble, como por ejemplo paladio o platino, óxido de paladio u óxido de platino, finamente divididos. Como disolventes son adecuados ácidos carboxílicos inferiores, como ácido acético, o ésteres, como metiléster o etiléster del ácido acético.
- 5.
10. Aquellos productos finales, según la invención, que contiene un átomo de nitrógeno en la cadena lateral, pueden transformarse en forma usual en sales de adición de ácido, mediante tratamiento con ácidos. Para esta reacción pueden entrar en consideración aquellos
15. ácidos, que suministran sales fisiologicamente sin reparos, Así, pueden utilizarse ácidos orgánicos e inorgánicos, como por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos, mono o polivalentes, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos,
20. como
- el ácido fórmico,
- el ácido acético,
- el ácido propiónico,
- el ácido dietilacético,
25. el ácido oxálico,
- el ácido malónico,
- el ácido succínico,
- el ácido pimélico,
- el ácido fumárico,
30. el ácido maleico,

297483



- el ácido láctico,  
los ácidos aminocarboxílicos,  
el ácido sulfamínico,  
el ácido benzoico,  
5. el ácido fenilpropiónico,  
el ácido cítrico,  
el ácido ascórbico,  
el ácido isonicotínico,  
el ácido sulfúrico,  
10. los ácidos hidrogenados de halógeno, como  
el ácido clorhídrico, o  
el ácido bromhídrico, o  
los ácidos fosfóricos, como  
el ácido ortofosfórico, etc.
15. Los 17 beta-esteroide-alcoholes requeridos como material de partida, pueden obtenerse de los 17-ceto-esteroides correspondientes mediante hidrogenación catalítica con catalizador de níquel Raney en soluciones alcohólicas, o mediante reducción con hidruros metálicos complejos; los 20alfa-esteroide alcoholes se obtienen de los 20-ceto-esteroides mediante reducción con sodio en alcohol o mediante hidrogenación catalítica con níquel Raney en solución alcohólica, a cuyo efecto la separación de los 20beta<sub>F</sub>-isómero, se realiza por  
20. cromatografía y/o cristalización. Los 22-esteroide-alcoholes son accesibles en las  $\Delta^{22}$ -esterinas, como por ejemplo estigmasterina, mediante desdoblamiento de ozono y subsiguiente reducción, a cuyo efecto se protege intermediariamente el doble enlace 5, en forma  
25. conveniente, mediante adición de halógeno o de haluro  
30.

297463

10



de hidrógeno. Los 23-esteroide-alcoholes son accesibles, por ejemplo de los 22-ácidos mediante desplazamiento de la cadena, según Arndt-Eistert y reducción subsiguiente.

5. Los ésteres incapaces de reacción de los alcohol-esteroides se preparan en forma conveniente de estos mismos, en los que se produce la inversión de Walden en el caso del éster de hidrácidos, es decir 17beta-hidroxi-esteroides dan 17alfa-halogenoesteroides, 20alfa<sub>F</sub>-hidroxiesteroides, 20beta<sub>F</sub>-halogenoesteroides. En el caso de los ésteres conteniendo azufre es necesario partir de los 17alfa-hidroxi- o bien 20beta<sub>F</sub>-hidroxi-esteroides, que son accesibles mediante hidrólisis de los ésteres sulfónicos de sus epímeros. Los 20beta<sub>F</sub>-esteroide-alcoholes también se pueden obtenerse de los 20-cetoesteroides correspondientes mediante reducción con hidruros metálicos complejos.
- 10.
- 15.

Los nuevos compuestos pueden colocarse en mezcla con portadores de medicamento usuales en la medicina humana. Como sustancias portadoras pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica o entérica, y que no reaccionan con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidones, estearato, magnésico o talco. Para la aplicación parentérica se utilizan especialmente soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación entérica se pueden utilizar tabletas o grageas, que están eventualmente estabilizadas

30.

297463



o están tratadas con materias auxiliares, como agentes de conservación, de estabilización o de humectación o sales para influencia de la presión osmótica o con sustancias tampón.

5. Los nuevos compuestos se aplican adecuadamente en una dosificación unitaria de 2 a 300 mg.

EJEMPLO 1.

20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina y sus clorhidratos.

10.

5 g de 3-tetrahidropiraniéter de 5-androsten-3beta,17beta-diol se disuelven en 180 cc de xilol absoluto y en el termino de 15 minutos se trata con 12, 2 g de una suspensión al 20% de hidruro sódico en queroseno, que se diluye con 150 cc de xilolo absoluto. Se calienta hasta ebullición bajo reflujo, durante 90 minutos, en

15.

una atmósfera de nitrógeno, se enfría a temperatura ambiente y se introduce 12,5 g de bromuro gamma-bromopropil-dimetil-amónico en forma de porciones y bajo agitación. Luego se hierve por reflujo durante 150

20.

minutos, tras enfriado se vierte en 500 cc de agua helada, la mezcla se trata con 500 cc. de cloroformo y se extrae en forma usual. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra hasta residuo, que se cromato-

25.

grafía en 150 g de óxido de aluminio básico. El 3-tetrahidropiraniéter de 20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina se obtiene con benceno de la columna; Punto de fusión en acetona 66-71°C; (alfa)<sup>24</sup> : -38° (en cloroformo).

297463



E J E M P L O 2.

22-oxa-25-aza-colesterina

5. 30 cc de amoniaco flúido se tratan con pequeñas  
partículas de potasio hasta que queda permanente el co-  
lor azul. Luego se adiciona una traza de nitrato férrico  
(III) y otros 500 mg de potasio, y se agita durante  
10. 30 minutos a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Se introducen 5 g de 3-tetrahidro-  
piraniléter de 5-pregnen-3beta,20alfa<sub>F</sub>-diol y se agita  
otros 30 minutos. El amoniaco se expulsa mediante una  
corriente de nitrógeno, el residuo se absorbe en 15 cc  
de dioxano absoluto y se trata a temperatura ambiente y  
15. en forma de gotas con una solución de 1,8 g de beta-cloroetil-  
dimetilamina recién destilada en 5 cc. de dioxano abso-  
luto. Se hierve a reflujo durante 10 horas en nitrógeno,  
se diluye con 30 cc de dioxano, se filtra el cloruro  
potásico y lo filtrado se evapora hasta sequedad. El  
20. producto bruto se cromatografía en 150 g. de óxido de  
aluminio básico. Con benceno se eluye el 3-tetrahidro-  
piraniléter de 22-oxa-25-aza-colesterina. Punto de  
fusión  $102-104^{\circ}\text{C}$  (en acetona).

25. 1,36 g de 3-tetrahidropiraniléter de 22-oxa-  
25-aza-colesterina se hierven a reflujo durante 3 ho-  
ras en 27 cc de ácido clorhídrico acuoso-alcohólico al  
5% (preparado mediante dilución de ácido clorhídrico  
concentrado con etanol). Se deja enfriar, se vierte en  
100 cc de agua helada, se hace alcalino con 150 cc con  
solución acuosa al 7% de bicarbonato sódico y se extrae  
30. tres veces con 150 cc de cloroformo cada vez. Los ex-

297463



- tractos reunidos se lavan con 100 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se destila hasta sequedad. La 22-oxa-25-aza-colesterina bruta es recristalizada en acetona; punto de fusión 157-160°C (155° trasudación);  $(\alpha)_D^{24} : -30^\circ$  (en cloroformo).
- 5.

E J E M P L O 3.

20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colesterina

10. Una solución de 10 cc de eterato de trifluoruro de boro y 800 mg de 17-dimetilaminoacetato de 5-androsten-3beta,17beta-diol en 25 cc de tetrahidrofurano se ceden en el término de 30 minutos bajo nitrógeno a una suspensión enfriada por hielo de 400 mg de hidruro de litio y aluminio en 25 cc de tetrahidrofurano. Se agita durante 15. otra hora bajo refrigeración por hielo y se calienta luego durante una hora a reflujo. Tras enfriado se añade con precaución acetato de etilo y 50 cc de ácido clorhídrico 2n, luego se agita, se hace alcalino con bicarbonato sódico y se extrae con cloroformo. La 20. 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colesterina producida se purifica mediante cromatografía en óxido de aluminio básico. Punto de fusión en acetona 158-161°C;  $(\alpha)_D^{24} : -52^\circ$  (en cloroformo).

25. E J E M P L O 4.

3-acetato de 20-aza-24-oxa-colesterina

30. Una mezcla de 3,9 g de 3-acetato de 17beta/(N-metil-N-beta-hidroxi-etil)-amino-7-5-androsten-3beta-ol, 0,75 g de alcohol isopropílico, 2,66 g de monohidrato

297463



del ácido p-toluolsulfónico y 150 cc de toluol absoluto, se calienta hasta ebullición, bajo reflujo, en el separador de agua. Después de 3 horas se han separado 0,45 cc de agua. Se deja enfriar, se lava la solución con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca con sulfato sódico y se destila hasta residuo. El 3-acetato de 20-aza-24-oxa-colesterina formado se purifica mediante cromatografía en óxido de aluminio básico.

5.

10.

E J E M P L O 5.

22-oxa-25-aza-colesterina

Analogamente al ejemplo 2, se transforman 2 g de 6-metiléter de 3alfa,5alfa-ciclo-pregnan-6beta,20alfa-diol en 6-metiléter de 22-oxa-25-aza-i-colesterina. Este se disuelve en 30 cc de dioxano y tras adición de 5 cc de ácido sulfúrico al 5%, se calienta hasta ebullición bajo reflujo, durante 1 hora, se deja enfriar, se hace alcalino con solución de bicarbonato sódico y se extrae la 22-oxa-25-aza-colesterina con cloroformo. Se purifica por cromatografía en óxido de aluminio básico y recristaliza en acetona. Punto de fusión 158-160°C.

15.

20.

E J E M P L O 6.

22-oxa-colesterina

1 g de 3-tetrahidropiranyléter de 5-pregnen-3beta,20alfa-diol se disuelve en 50 cc de xilol y después se destilan unos 10 cc. La solución así secada se cede, bajo nitrógeno, a una suspensión de 72 mg de

30.

297463



hidruro sódico en 15 cc de xilol seco y se calienta durante 1 hora bajo agitación. A la solución hirviente se gotean 2,66 g de cloruro isoamilico en 20 cc de xilol y se conserva hirviendo otras 5 horas. Tras enfriado se acila mediante adición de 10 cc de agua con ácido clorhídrico diluido. Tras adición de éter se lava neutro y se acaba en forma usual. Se obtiene el 3-tetrahidropiraniéter de 22-oxa-colesterina.

5.

Para la separación parcial del éter se disuelve

10.

en dioxano y se calienta al baño de vapor durante 2 horas tras adición de solución acuosa al 3% de ácido oxálico 2n. Mediante dilución con agua y extracción con éter se obtiene la 22-oxa-colesterina libre.

La 20-oxa-21-nor-colesterina se prepara, en forma

15.

análoga, mediante reacción del 3-(alfa-etoxi-etil)-éter de 5-androsten-3beta,17beta-diol con cloruro iso-hexílico y subsiguiente hidrólisis. Además se pueden preparar en forma análoga, la 20,24-dioxa-21-nor-colesterina, la N-etil-20-oxa-21,26-bisnor-24-aza-colesterina, la N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina y la N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina.

20.

E J E M P L O 7.

23-oxa-colesterina

25.

En 300 cc de amoniaco flúido exento de agua se disuelven 0,5 g de potasio tras adición de una traza de nítrato de hierro (III) bajo refrigeración con acetona y hielo seco a unos -70°C, y se agita bajo exclusión de humedad hasta la desaparición de la coloración azul y

30.

297463



- a continuación se mantiene todavía 1/2 hora a la misma temperatura. Después se añade gota a gota una solución de 2- g de 3-tetrahidropiranyléter de 5-bisnorcolen-3beta,22-diol en 20 cc de dioxano y se agita ulteriormente durante 1-2 horas. Después se añaden gota a gota 1,75 g de bromuro isobutílico en 10 cc de dioxano. Acto seguido se agita todavía 596 horas. Después de la evaporación del amoniaco se vierte sobre hielo, se acila y se extrae con éter. Se lava neutro, se seca y se
5. obtiene, tras tratamiento del residuo, el 3-tetrahidropiranyléter de 23-oxa-colesterina, que, como se indica en el ejemplo 6, se escinde para liberar la 23-oxa-colesterina.
- En forma análoga, se prepara la 20-oxa-21, 24-
15. bisnor-colesterina mediante reacción del 3-tetrahidropiranyléter de 5-androsten-3beta,17beta-diol con bromuro isoamílico y subsiguiente hidrólisis. Análogamente se puede preparar.
20. el 20-oxa-21-nor-colestanol,  
el 20-oxa-21,24-bisnor-colestanol,  
el 20,24-dioxa-21-nor-colestanol,  
el 20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol,  
el 20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,  
el 20-oxa-21,24-bis-nor-25-aza-colestanol,
25. el N-etil-20-oxa-21,26-bisnor-24-aza-colestanol,  
el N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,  
el N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,  
el 22-oxa-colestanol,  
el 22-oxa-24-nor-colestanol,
30. el 22-oxa-25-aza-colestanol,

297463



el 23-oxa-colestanol,  
el 23-oxa-24-nor-colestanol,  
el 24-oxa-colestanol,  
el 20-aza-24-oxa-colestanol.

5.

EJEMPLO 8.

24-oxacolesterina

10.

2 g de isopropiléster del ácido 3beta-hidroxi- $\Delta^5$ -norcolénico se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano, que contiene 21 g de eterato de trifluoruro de boro y se añade gota a gota en el curso de 30 minutos, a 0°C, bajo agitación y en una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 0,37 g de tetrahidridoboronato sódico en 25 cc de dimetiléter de dietilenglicol. Se deja

15.

enfriar durante unas 3 horas con hielo y todavía se calienta a reflujo a continuación durante 1 hora. Tras enfriado se adiciona cuidadosamente algo de metanol, se acila con ácido clorhídrico diluido y se diluye con agua. Tras la extracción con éter, lavado hasta neutralidad y secado, se cromatografía el residuo en sílice gelatinosa. La elución con éter de petróleo da, tras recristalización, la 24-oxa-colesterina.

20.

25.

En forma análoga se obtiene la 20,24-dioxa-21-nor-colesterina mediante reducción del 17-(isopropiloxi)-acetato de 5-androsten-3beta,17beta-diol y la 20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina mediante reducción del 17-isopropilaminoacetato de 5-androsten-3beta,17beta-diol.

EJEMPLO 9.

30.

22-oxa-24-nor-colesterina

297463

10



- En una solución hirviente de  $\frac{2g \text{ de}}{20-p\text{-toluolsulfonato}}$  del 3-acetato de 5-pregnen-3beta,20beta<sub>F</sub>-diol en 100 cc de benceno se dejan instilar gota a gota, bajo agitación y paso de nitrógeno, 30 g de isobutanol, y luego
5. se calienta todavía durante 1 1/2 hora a reflujo. Tras el enfriado se diluye con éter y se lava neutro en forma usual, con solución acuosa de carbonato sódico y agua. En el residuo de la solución seca se obtiene el 3-acetato de
10. 22-oxa-24-nor-colesterina, que es saponificado a temperatura ambiente con lejía de potasa metanólica para llegar a la 22-oxa-24-nor-colesterina.

E J E M P L O 10.

3-acetato de 23-oxa-24-nor-colesterina

15. Se agregan 2,4 g de hidruro sódico a una mezcla de 6 g de alcohol isopropílico y 200 cc de xilol seco y la suspensión se calienta hasta ebullición durante 1 hora bajo nitrógeno. En la mezcla hirviente se deja instilar gota a gota, bajo agitación, una solución de
20. 3,9 g de 3beta-acetoxi-22-cloro- $\Delta^5$ -bisorcoleno en 50 cc de xilol seco y luego se calienta a reflujo durante 7 horas. Tras el enfriado se adiciona cuidadosamente algo de metanol y luego ácido clorhídrico diluido hasta la reacción ácido congo, y se diluye con
25. éter. Tras tratamiento usual se obtiene el 3-acetato de 23-oxa-24-nor-colesterina.

E J E M P L O 11.

20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colesterina

30. En forma análoga al ejemplo 2, se prepara el

297463



3-tetrahidropiranyléter de 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colesterina del 3-tetrahidropiranyléter de 5-androsten-3beta,17beta-diol. Punto de fusión 98-102°C (en acetona); (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> - 31° (CHCl<sub>3</sub>). Este éter se escinde en forma igualmente análoga al ejemplo 2, para llegar a la 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colesterina. Punto de fusión 158-161° (Acetona), (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> - 52° (cloroformo).

E J E M P L O 12.

22-oxa-25-aza-colestan-3beta-ol

10. 5 g de 22-oxa-25-aza-colesterina se disuelven en 100 cc de acetato metílico y se hidrogena en presencia de 500 mg de bióxido de platino. Tras fijación de la dosis calculada de hidrógeno se filtra el platino y lo filtrado se destila hasta sequedad, con lo que se obtiene el 22-oxa-25-aza-colestan-3beta-ol. Tras recristalización en acetona, punto doble de fusión 135-136° y 144-145°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> +34° (cloroformo).

15. La misma sustancia se puede obtener en forma análoga al ejemplo 2, mediante reacción del 3-tetrahidropiranyléter de 5alfa-pregnan-3beta,20alfa<sub>F</sub>-diol. El 3-tetrahidropiranyléter de 22-oxa-25-aza-colestan-3beta-ol obtenido como producto intermedio, funde a 83-85° (acetona); (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> +16° (cloroformo).

20. Se pueden preparar en forma análoga al ejemplo 12, el 20-oxa-21-nor-colestanol,

el 20-oxa-21,24-bisnor-colestanol,

25. el 20,24-dioxa-21-nor-colestanol,

el 20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,

el 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colestanol,

el N-etil-20-oxa-21,26-bisnor-24-aza-colestanol,

el N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,

30. el N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,

297463



- el 22-oxa-colestanol,
- el 22-oxa-24-nor-colestanol,
- el 23-oxa-colestanol,
- el 23-oxa-24-nor-colestanol,
- 5. el 24-oxa-colestanol,
- el 20-aza-24-oxa-colestanol,
- el 3-cloro-20-oxa-21-nor-colestanol,
- el 3-cloro-20-oxa-21,24-bisnor-colestanol,
- el 3-cloro-20,24-dioxa-21-nor-colestanol,
- 10. el 3-cloro-20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol,
- el 3-cloro-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
- el 3-cloro-20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colestanol,
- el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21,26-bisnor-24-aza-colestanol,
- el 3-cloro-N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
- 15. el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
- el 3-cloro-22-oxa-colestanol,
- el 3-cloro-22-oxa-24-nor-colestanol,
- el 3-cloro-22-oxa-25-aza-colestanol,
- el 3-cloro-23-oxa-colestanol,
- 20. el 3-cloro-23-oxa-24-nor-colestanol,
- el 3-cloro-24-oxa-colestanol y
- el 3-cloro-20-aza-24-oxa-colestanol.

E J E M P L O 13.

- 25. 3beta-cloro-22-oxa-25-aza-5-colesteno

3 g de 22oxa-25-aza-colesterina se disuelven en 120 cc de éter, se trata con 3 g de carbonato cálcico seco recién elaborado, y luego a 15° C bajo agitación y en forma de gotas con 50 cc de cloruro de tinilo. Se deja

30.

297463

10



5. reposar durante 4 horas a temperatura ambiente, luego se destila hasta llegar al residuo y se cromatografía en óxido de aluminio básico, con lo que se obtiene puro el 3beta-cloro-22-oxa-25-aza-5-colestano, punto de fusión 97-98°C (en acetona); (Alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup>-22° (cloroformo).

En forma análoga se pueden preparar:

- el 3-cloro-20-oxa-21-nor-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-20-oxa-21,24-bisnor-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-20,24-dioxa-21-nor-5-dehidro-colestano,
- 10. el 3-cloro-20-oxa-21-nor-25-aza-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-20-oxa-21-nor-24-aza-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21,26-bisnor-24-aza-5-dehidro-colestano,
- 15. el 3-cloro-N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-22-oxa-5-dehidro-colestano,
- 20. el 3-cloro-22-oxa-24-nor-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-23-oxa-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-23-oxa-24-nor-5-dehidro-colestano,
- el 3-cloro-24-oxa-5-dehidro-colestano, y
- el 3-cloro-20-aza-24-oxa-5-dehidro-colestano.

25. E J E M P L O 14.

3-acetato de 22-oxa-25-aza-colesterina.

30. 1 g de 22-oxa-25-aza-colesterina se hierve a reflujo durante 2 horas en 10 cc de piridina con 10 cc de anhídrido acético. Luego se destila hasta sequedad

297463



y se trata el producto bruto en forma usual con cloroformo y agua, con lo que se obtiene el 3-acetato de 22-oxa-25-aza-colesterina.

5. En forma análoga se prepara el 3-acetato de 20-aza-24-oxa-colestan-3beta-ol del 20-aza-24-oxa-colestanol. En acetona, cristales de punto de fusión 65-69° C.

E J E M P L O 15.

3-metiléter de 22-oxa-25-aza-colesterina

10. 2 g de 22-oxa-25-aza-colesterina se transforman análogamente al ejemplo 14, en el éster del ácido 3-p-toluolsulfónico. Este se hierve durante 45 minutos en 30 cc de metanol. Luego se destila hasta residuo y se procede en forma usual, con lo que se obtiene el
15. 3-metiléter de 22-oxa-25-aza-colesterina.

E J E M P L O 16.

20. En forma análoga al ejemplo 4, se obtiene el 3-acetato de 20-aza-24-oxa-colestanol del 3-acetato de 17beta-[(N-metil-N-beta-hidroxi)etil]-amino-7-androstan-3beta-ol. El compuesto funde a 65-69° C (Acetona).

25. Mediante saponificación con lejía de potasametanóliza al 5% se obtiene el 20-aza-24-oxa-colestanol del 3-acetato de 20-aza-24-oxa-colestanol, que se purifica mediante recristalización en éter de petróleo. Punto de fusión 101-104° C.

30. Análogamente puede transformarse el 3-acetato de 20-aza-24-oxa-colesterina preparado según el ejemplo 4 mediante saponificación con lejía de potasa metanólica



23/463

en la 20-aza-24-oxa-colesterina. El producto bruto se purifica mediante recristalización con éter de petróleo. Punto de fusión 87-89°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>22</sup> - 59° (cloroformo).

E J E M P L O 17.

5. 3 g de 20-aza-24-oxa-colesterina se disuelven en 120 cc de éter y se tratan con 3 g de carbonato cálcico seco, recién elaborado, así como a 15° C, bajo agitación con 60 cc de cloruro de tionilo. Seguidamente se deja reposar la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se destila el disolvente bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en óxido de aluminio básico. El producto reaccional se fija seguidamente en ácido clorhídrico etéreo y recristaliza en cloroformo/éter. Se obtiene el 3-cloro-20-aza-24-oxa-5-dehidro-colestano de punto de fusión 239-240° C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> - 33° (cloroformo).
- 10.
- 15.

E J E M P L O 18.

20. N-etil-20-oxa-21,26-bisnor-24-aza-colesterina
- En forma análoga al ejemplo 2, se hace reaccionar el 3-tetrahidropiranyléter de 5-androsten-3beta,17beta-diol con beta-cloroetil-dietilamina para llegar al 3-tetrahidropiranyléter de N-etil-20-oxa-21,26-bisnor-24-aza-colesterina; punto de fusión en acetona 100-103°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>22</sup> - 29° (en cloroformo). La hidrólisis ácida en forma análoga al ejemplo 2, da la N-etil-20-oxa,21,26-bisnor-24-aza-colesterina; punto de fusión en acetona 100-103°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> - 51° (en cloroformo).
- 25.
- 30.

297463



EJEMPLO 19.

N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina

5. En forma análoga al ejemplo 2, se hace reaccionar el 3-tetrahidropiranyléter de 5-androsten-3beta,17beta-diol con cloruro beta-(etil-isopropilamino)-etilico para llegar al 3-tetrahidropiranyléter de N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina; punto de fusión en acetona 104-107° C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> -34° (en cloroformo). La hidrólisis ácida, en forma análoga al ejemplo 2, da la N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina, punto de fusión en acetona 87-89° C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> -45° (en cloroformo).
- 10.

EJEMPLO 20.

15. N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina

20. En forma análoga al ejemplo 2, se hace reaccionar el 3-tetrahidropiranyléter de 5-androsten-3beta,17beta-diol con cloruro beta-(metil-isopropil-amino)-etilico para llegar al 3-tetrahidropiranyléter de N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina; punto de fusión en acetona 131-133° C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> -36° (en cloroformo). La hidrólisis ácida, en forma análoga al ejemplo 2, da la N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina; punto de fusión en acetona 117-119° C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> -51° (en cloroformo).
- 25.

297463



EJEMPLO 21.

20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol

5. En forma análoga al ejemplo 1, mediante reacción de 3-tetrahidropiramiléter de androstan-3beta,17beta-diol con bromuro amónico de gamma-bromopropildimetilo se obtiene el 3-tetrahidropiramiléter de 20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol de punto de fusión 63-65° (acetona);  $(\alpha)_D^{20} + 4,4^\circ$  (cloroformo) y de esto, mediante hidrólisis, el 20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol de punto de fusión 137-138° (acetona);  $(\alpha)_D^{20} + 8^\circ$  (cloroformo).

10.

EJEMPLO 22.

20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol

15. En forma análoga al ejemplo 12, se hidrogenan 3,8 g de 20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina para llegar al 20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol. Punto de fusión 137-138°C;  $(\alpha)_D^{20} + 8^\circ$  (cloroformo).

= . =

297453

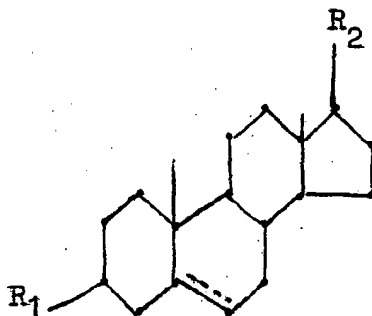


N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda alemana núm. M. 56.070 IVb/120 del 11 de Marzo de 1.963.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de colesteroína de la fórmula

10.



15.

que pueden estar saturados en posición 5,6 y en la que

20.

$R_1$  significa cloro o un grupo hidroxilo, un grupo O-acilo que contiene 1-6 átomos de carbono, o un grupo O-alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono,

25.

$R_2$  significa una cadena lateral de colesteroína o de 24-nor-colesteroína, en donde, si es caso, está sustituido uno de los grupos  $CH_2$  mediante un átomo de oxígeno, una cadena lateral de 20-aza-24-oxa-coles-

297463

10 MA



terina o de 22-oxa-25-aza-colesterina o un grupo  $Z-CH_2-CH_2-O-$ , y

5. Z significa un grupo isopropilaminometilo, isobutilaminometilo, isopropoxiaminometilo o dimetilaminometilo, o un grupo dimetilamino, dietilamino, isopropilamino, N-isopropil-N-metilamino o N-isopropil-N-etilamino,
10. así como sus sales de adición de ácido, caracterizado, porque se eterifica, según un procedimiento de eterificación de por sí conocido, un 17-, 20-<sup>22-</sup>o 23-alcohol esteroide, que contiene adecuadamente en posición 3, un átomo de cloro, o un grupo hidroxilo alterado funcionalmente, eventualmente en presencia de un agente
15. de condensación con isopropanol, isobutanol, o un alcohol de la fórmula  $Z-CH_2-CH_2-OH$  (Z tiene la significación indicada), o porque se utiliza para la eterificación, en lugar de un alcohol, un éster capaz de reaccionar
20. de este alcohol, o porque se reduce mediante tratamiento con un borano, un esteroide de la fórmula citada en el concepto anterior, que en la vecindad de un átomo de oxígeno situado en la cadena lateral posee un grupo carbonilo o tiocarbonilo, y porque en el
25. esteroide así obtenido se libera eventualmente y en forma usual, un grupo hidroxilo alterado funcionalmente y situado en posición 3, y/o porque un grupo hidroxilo libre o bien alterado funcionalmente, en esta posición, se transforma, según un procedimiento de acilación en sí usual en un grupo O-acilo
- 30.



297403

- con 1-6 átomos de carbono, o se sustituye por un átomo de cloro, según un procedimiento de cloración usual, y/o se transforma en un grupo O-alquilo con 1-4 átomos de carbono, según un procedimiento de alquilación en sí conocido, y/o porque se hidrogena eventualmente según un procedimiento de por sí conocido, un doble enlace presente en posición 5,6 del esteroide obtenido, y porque se transforma eventualmente los esteroides conteniendo nitrógeno en sales de adición de ácido.
- 5.
- 10.

2. Procedimiento para la preparación de derivados de colesteroína.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 15.

Madrid, a 10 de marzo de 1964.

p. a.

JAIME ISERN

p. p.