

31 0375

P.- 28.616

nº 928 E.

9 JUN 1955



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,

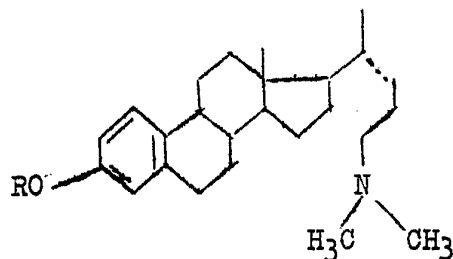
por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES NITROGENADOS"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos esteroides nitrogenados.

El invento tiene más particularmente como objeto un procedimiento de preparación de esteroides nitrogenados en posición 25, a saber los 3-OR 25-aza 19-nor 1,3,5 (10)-colestatrienos [o 3-OR 20 alfa-(dimetilaminopropil) 19-nor 1,3,5 (10)-pregnatrienos] de fórmula general I.

17-II-65.



I

5

en la que R representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior o el radical acilo de un ácido orgánico inferior y las sales de dichos compuestos.

10

Los compuestos obtenidos por el procedimiento del invento poseen propiedades fisiológicas y farmacodinámicas interesantes; están dotados especialmente de una actividad anticolesterolemica intensa.

15

El procedimiento de preparación de estos nuevos compuestos se encuentra resumido en el esquema de reacción anejo.

20

Dicho procedimiento está caracterizado esencialmente por que se condensa una amina secundaria, especialmente la dimetilamina, sobre el cloruro de ácido 5 beta-colanico esterificado en posición 3, II, se obtiene con saponificación simultánea el 3 alfa-hidroxi 24-oxo 25-aza 5 beta-colestano, III, se le somete a la acción de un agente oxidante, lo que conduce al 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-colestano, IV, se introduce el sistema de dos dobles enlaces en posiciones 1 y 4 por bromuración y desbromhidratación, se aromatiza por termolisis el 3,24-dioxo 25-aza 1,4-colestadieno, VI, obtenido, a 3-hidroxi 24-oxo 25-aza 19-nor 1,3,5 (10)-colestatrieno, VII, el cual por acción de un agente reductor proporciona el 3-hidroxi

30

16-III-65.

310875



25-aza 19-nor 1,3,5 (10)- colestatrieno, I, (con R=H) buscado, y se transforma, llegado el caso, éste último compuesto en el derivado funcional deseado, de fórmula general I.

- 5 En un modo de ejecución que parece actualmente ventajoso, el procedimiento del invento puede estar caracterizado además por los puntos siguientes:
- a) Se emplea como producto de partida el cloruro del ácido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico, II, con R=COH,
- 10 b) La condensación de la dimetilamina sobre el cloruro del ácido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico, II, con R=COH, se efectúa en un hidrocarburo bencénico, tal como el benceno, se opera en la proximidad de 0°C,
- c) El agente utilizado para oxidar el 3 alfa-hidroxi 15 24-oxo 25-aza 5 beta-colestano III, es la mezcla sulfocromica,
- d) La bromuración del 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-colestano, IV, se realiza por acción del bromo en el dioxano en presencia de un catalizador, tal como el ácido bromhídrico; se opera bajo calentamiento moderado,
- 20 e) La desbromhidratación del 2,4-dibromo 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-colestano, V, se realiza por acción del par carbonato de litio y bromuro de litio en dimetil formamida calentada al reflujo,
- 25 f) La termolisis del 3,24-dioxo 25-aza 1,4-colestadieno, VI, se realiza en tetralina, calentando a una temperatura del orden de 550°C,
- g) El agente utilizado para reducir el 3-hidroxi 24-oxo 25-aza 19-nor 1,3,5 (10)- colestatrieno, VII, es el hidruro de litio-aluminio; se opera en dioxano al reflujo.
- 30

17-II-65.



El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero sin limitarlo.

PREPARACION: CLORURO DEL ACIDO 3 ALFA-FORMILOXI 5 BETA-

COLANICO, II, (con R= - C^O H).

5

Etapa A: Acido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico

Se introducen 100 g. de ácido 3 alfa-hidroxi 5 beta-colanico en 700 cm³ de ácido fórmico al 98% y se calienta la mezcla reaccionante a 45°C, después se interrumpe el caldeo y se agita durante dos horas.

10

Se enfría, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recogen 105 g. de ácido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico, p. de f. =142°C.

15

El compuesto es incoloro, es poco soluble en alcohol, eter isopropilico, acetato de etilo, soluble en benceno y cloroformo.

Análisis : C₂₅H₄₀O₄ = 404,57
 Calculado : C% 74,21 H% 9,97
 Encontrado : 74,2 9,7

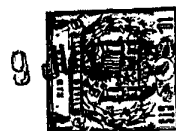
20

Etapa B: Cloruro del ácido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico, II, (con R = - C^O H):

Se introducen 20 g. de ácido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico en 80 cm³ de cloruro de tionilo, se agita a la temperatura ambiente durante dos horas, después se abandona la mezcla reaccionante durante 15 horas. Se destila seguidamente bajo vacío y se termina con un arrastre con benceno de las trazas restantes de cloruro de tionilo. Se obtiene el cloruro del ácido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico, II, (con R = - C^O H), p. de f. ≈ 135°C, que es empleado en este estado para la etapa siguiente de la 16-III-65.

30

310875



síntesis:

Ejemplo: Preparación del 3-hidroxi 25-aza 19-nor
1,3,5 (10)-colestatrieno, I, (con R =
H).

5 Etapa A: 3 alfa-hidroxi 24-oxo 25-aza colestano,
III :

Se introducen 21 g. de cloruro de ácido 3 alfa-
formiloxi 5 beta-colanico, II, en la solución siguiente:

10 Dimetilamina 50 g.
Benceno anhidro 200 cm³

y se abandona la suspensión resultante durante 64 horas
a 0°C.

15 Se añade agua helada, se filtra con succión, se
lava con bicarbonato de sodio y con agua hasta la neutra-
lidad de las aguas de lavado.

Se cristaliza en benceno y se obtienen 16,8 g.
de 3-alfa-hidroxi 24-oxo 25-aza 5 beta-colestano, III, p.
de f. 166°C.

$$/ d_{D}^{20} = + 35,5^{\circ} \pm 2 (c = 0,8\%, \text{ etanol}).$$

20 El producto es incoloro, insoluble en agua, po-
co soluble en benceno y soluble en cloroformo.

Análisis : C₂₆H₄₅O₂N = 403,63

Calculado : C% 77,36 H% 11,24 N% 3,47

Encontrado : 77,6 11,2 3,5

25 Este no está descrito en la bibliografía.

Etapa B: 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-colestano, IV:

Se disuelve un gramo de 3 alfa-hidroxi 24-oxo
25-aza 5 beta-colestano, III, en 6 cm³ de ácido acético,
después se añade gota a gota 0,7 cm³ de la solución si-

30 guiente:

17-II-65.



310875

Anhidrido cromico 2,70 g.
Acido sulfurico 2,30 cm³
Agua en cantidad suficiente para tener 10 cm³ de so-
lución, y se agita durante 20 minutos.

5 Se diluye seguidamente con agua, se extrae con
cloruro de metileno, se lava con agua salada, se seca y
se evapora hasta sequedad. Se cristaliza el residuo en
eter isopropilico y se recogen 0,436 g de 3,24-dioxo
25-aza 5 beta-colestano, IV, p. de f. = 115°C, / α / β $\frac{20}{D}$ =
10 $\pm 37^\circ \pm 2$ ($\rho = 0,8\%$, etanol).

El compuesto es incoloro, es insoluble en agua,
poco soluble en heptano, bastante soluble en ciclohexano,
soluble en alcohol, eter, benceno y cloroformo.

Análisis : C₂₆H₄₃O₂N = 401,61
15 Calculado : C% 77,76 H% 10,79 N% 3,48
 Encontrado : 77,6 10,6 3,5

Este no está descrito en la bibliografía.

Etapa C: 2,4-dibromo 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-
colestano V:

20 Se disuelven 0,5 g. de 3,24-dioxo 25-aza 5 beta
-colestano, IV, en 15 cm³ de dioxano anhidro, se calienta
a 58°C, se añade una cantidad muy pequeña de ácido bromhi-
drico y se introducen después en un espacio de 6 minutos,
4,4 cm³ de acetato de etilo que contiene 0,44 g. de bromo,
25 y se añade agua al fin de la reacción.

Se filtra con succión, se lava con agua hasta
la neutralidad de las aguas de lavado, se empasta con
acetato de etilo y se seca.

30 Se obtienen 0,527 g. de 2,4-dibromo 3,24-dioxo
25-aza 5 beta-colestano, V, p. de f. = 283°C.

16-III-65.

310875

9



El compuesto es incoloro, es insoluble en agua, poco soluble en alcohol, acetona y acetato de etilo, y soluble en cloroformo.

Análisis : $C_{26}H_{41}Br_2NO_2 = 559,44$

5 Calculado : C% 55,82 H% 7,38 N% 2,50 Br% 28,59

Encontrado : 55,7 7,4 2,4 28,4

El producto no está descrito en la bibliografía.

Etapa D: 3,24-dioxo 25-aza 1,4-colestadieno, VI:

Se ponen en suspensión 5,24 g. de carbonato de litio y 2,62 g. de bromuro de litio en 50 cm³ de dimetilformamida. Al reflujo, se introduce una suspensión de 2,62 g. de 2,4-dibromo 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-colestano, V, en 50 cm³ de dimetil formamida, y se mantiene el reflujo durante una hora, después se vierte en agua y se neutraliza por adición de ácido acético.

15

Se filtra con succión, se lava con agua hasta la neutralidad de las aguas de lavado, se seca a 60°C y se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 1,5 g. de 3,24-dioxo 25-aza 1,4-colestadieno, VI, p. de f. = 180°C, / $d_D^{20} = + 34^\circ \pm 2$ (c = 0,5%, etanol).

20

Este compuesto es incoloro, es insoluble en agua y eter isopropilico, poco soluble en acetato de etilo, soluble en alcohol, benceno y cloroformo.

Análisis : $C_{26}H_{39}NO_2 = 397,58$

25 Calculado : C% 78,54 H% 9,89 N% 3,52

Encontrado : 78,5 9,8 3,7

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Etapa E: 3-hidroxi 24-oxo 25-aza 19-nor 1,3,5-(10)-colestatrieno, VII:

30

17-II-65.



Se disuelven 2,855 g. de 3,24-dioxo 25-aza 1,4-colestadieno, VI, en 290 cm³ de tetralina y se hace pasar lentamente esta solución por un horno de termolisis a 550°C.

5 Se evapora hasta sequedad bajo vacío, se recristaliza sucesivamente en benceno y metanol, y se obtienen 1,132 g de 3-hidroxi 24-oxo 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno, VII, p. de f. = 228°C, / $d_D^{20} = + 78,5^\circ \pm (c = 0,5\%, \text{ etanol})$.

10 Este compuesto se presenta bajo forma de agujas incoloras muy poco solubles en acetato de etilo, poco solubles en alcohol, benceno y metanol, solubles en cloroforno.

Análisis : C₂₅H₃₇NO₂ = 383,56

15 Calculado : C% 78,28 H% 9,72 N% 3,65

Encontrado: 78,2 9,5 3,5

Este producto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapa F: 3-hidroxi 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno, I, (con R = H):

Se introducen 1,2 g. de hidruro de litio aluminio en 85 cm³ de dioxano anhidro, se añade una suspensión de 2,30 g. de 3-hidroxi 24-oxo 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno, VII, en 50 cm³ de dioxano anhidro y se calienta al reflujo la mezcla reaccionante durante 16 horas.

25 Seguidamente se añade lentamente, y enfriando, 20 cm³ de dioxano con 10% de agua, después 3,4 cm³ de ácido clorhídrico concentrado y finalmente 8 cm³ de trietilamina, se filtran con succión las sales minerales, se lava con dioxano. Se destilan las soluciones de dioxano
30 17-II-65.

310875



5 hasta sequedad, se recogen en benceno, se filtra, se destila casi hasta sequedad, se cristaliza en metanol y se obtienen 1,45 g. de 3-hidroxi 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno, I, p. de f. = 192°C, / $d_D^{20} = + 82^\circ \pm 1,5$ ($c = 0,75\%$, etanol).

Este compuesto es incoloro, es poco soluble en alcohol, eter isopropilico y metanol, bastante soluble en benceno y soluble en cloroformo.

Análisis : $C_{25}H_{39}NO = 369,57$
10 Calculado : % 81,25 H% 10,63 N% 3,79
Encontrado : 81,3 10,6 3,9

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Formación del clorhidrato del compuesto I:

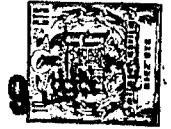
15 Se disuelven 1,45 g. de 3-hidroxi 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno en 30 cm³ de benceno y 5 cm³ de isopropanol y se añaden 0,5 cm³ de ácido clorhídrico.

20 Se expulsan el isopropanol y el agua por destilación, se enfría la suspensión se filtra con succión, se lava con benceno y después con eter, se seca y se obtienen 1,56 g. del clorhidrato de 3-hidroxi 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno, p. de f. $> 260^\circ C$.

El compuesto es incoloro, es insoluble en agua y benceno, muy poco soluble en alcohol e isopropanol.

25 Este no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 27 de Marzo de 1.964, bajo el número P.V. 968943, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

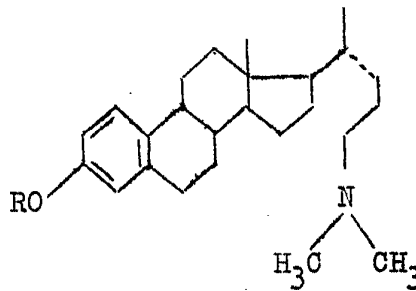


N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
5 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

1.- Un procedimiento de preparación de compues-
tos de fórmula general I:

10



15

I

en la que R representa hidrógeno, un radical alcohilo in-
ferior o el radical acilo de un ácido orgánico inferior,
y de las sales de dichos compuestos, caracterizado por
20 que se condensa una amina secundaria, especialmente la di-
metilamina, sobre el cloruro de ácido 5 beta-colanico es-
terificado en posición 3, se obtiene con saponificación si-
multánea el 3 alfa-hidroxi 24-oxo 25-aza 5 beta-colestano,
se le somete a la acción de un agente oxidante, lo que con-
duce al 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-colestano, se introduce
25 el sistema de dos dobles enlaces en posiciones 1 y 4 por
bromuración y desbromhidratación, se aromatiza por termo-
lisis el 3,24-dioxo 25-aza 1,4-colestadieno, obtenido, a
3-hidroxi 24-oxo 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno,
30 el cual, por acción de un agente reductor, proporciona el
16-III-65.

310875



3-hidroxi 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno buscado, y se transforma, llegado el caso, este último compuesto en el derivado funcional deseado, de fórmula general I.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea como producto de partida el cloruro del ácido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico.

10 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación de la dimetilamina, sobre el cloruro del ácido 3 alfa-formiloxi 5 beta-colanico, se efectúa en un hidrocarburo bencénico, tal como el benceno, se opera en la proximidad de 0°C.

15 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente utilizado para oxidar el 3 alfa-hidroxi 24-oxo 25-aza 5 beta-colestano, es la mezcla sulfocromica.

20 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la bromuración del 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-colestano se realiza por acción del bromo en dioxano en presencia de un catalizador, tal como el ácido bromhidrico; se opera bajo calentamiento moderado.

25 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la desbromhidratación del 2,4-dibromo 3,24-dioxo 25-aza 5 beta-colestano se realiza por acción del par carbonato de litio y bromuro de litio en dimetil formamida calentada al reflujo.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la termolisis del 3,24-dioxo 25-aza 1,4-colestadieno se realiza en tetralina, calentando a una temperatura del orden de 550°C.

30 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
17-II-65.

310875



caracterizado porque el agente utilizado para reducir el 3-hidroxi 24-oxo 25-aza 19-nor 1,3,5(10)-colestatrieno es el hidruro de litio aluminio; se opera en dioxano al reflujo.

5 9.- Un procedimiento de preparación de nuevos esteroides nitrogenados.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

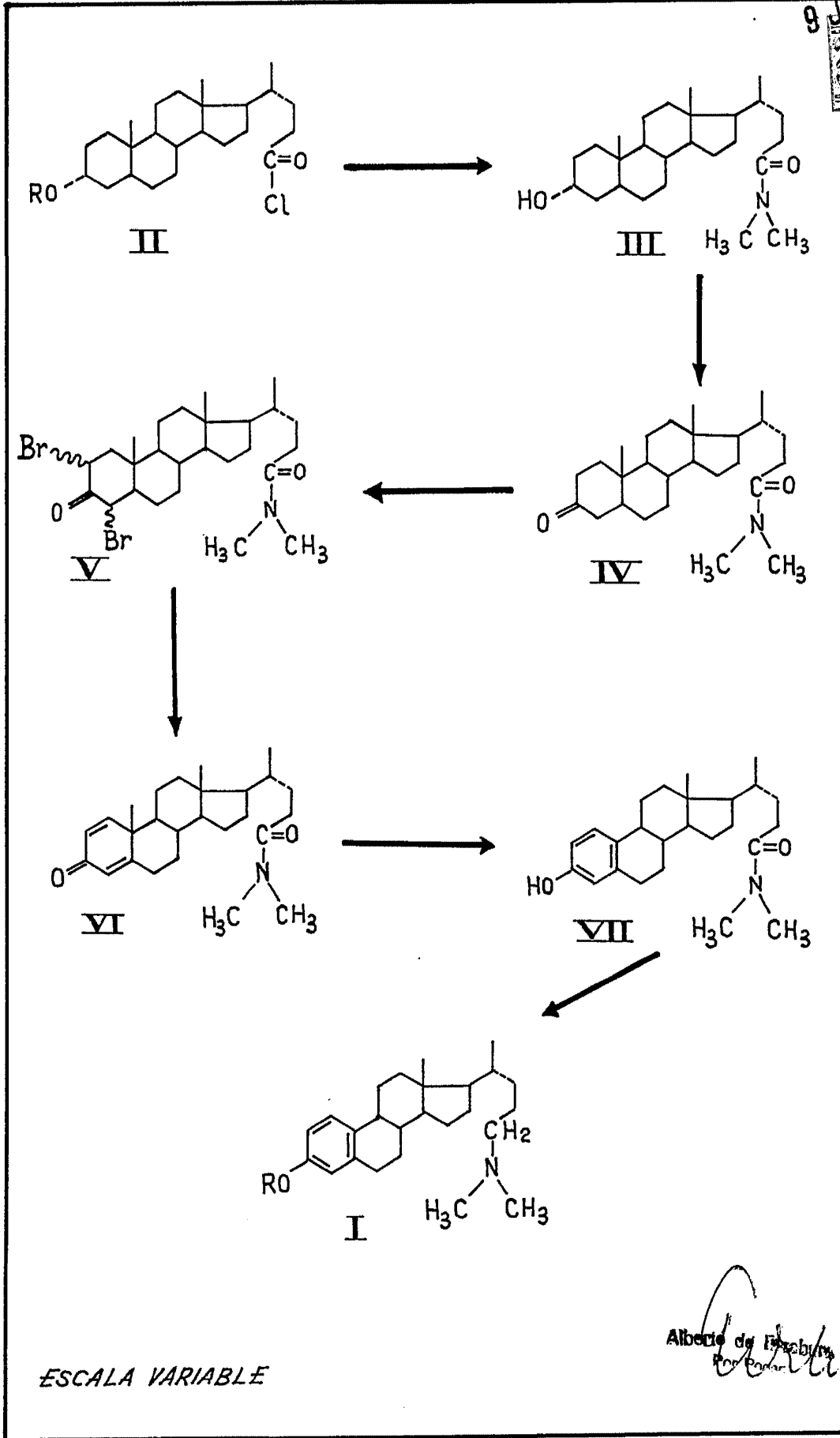
P. A.

9 JUN 1965

Alberto de Escobedo
Fm. Pol.

G.D.S.

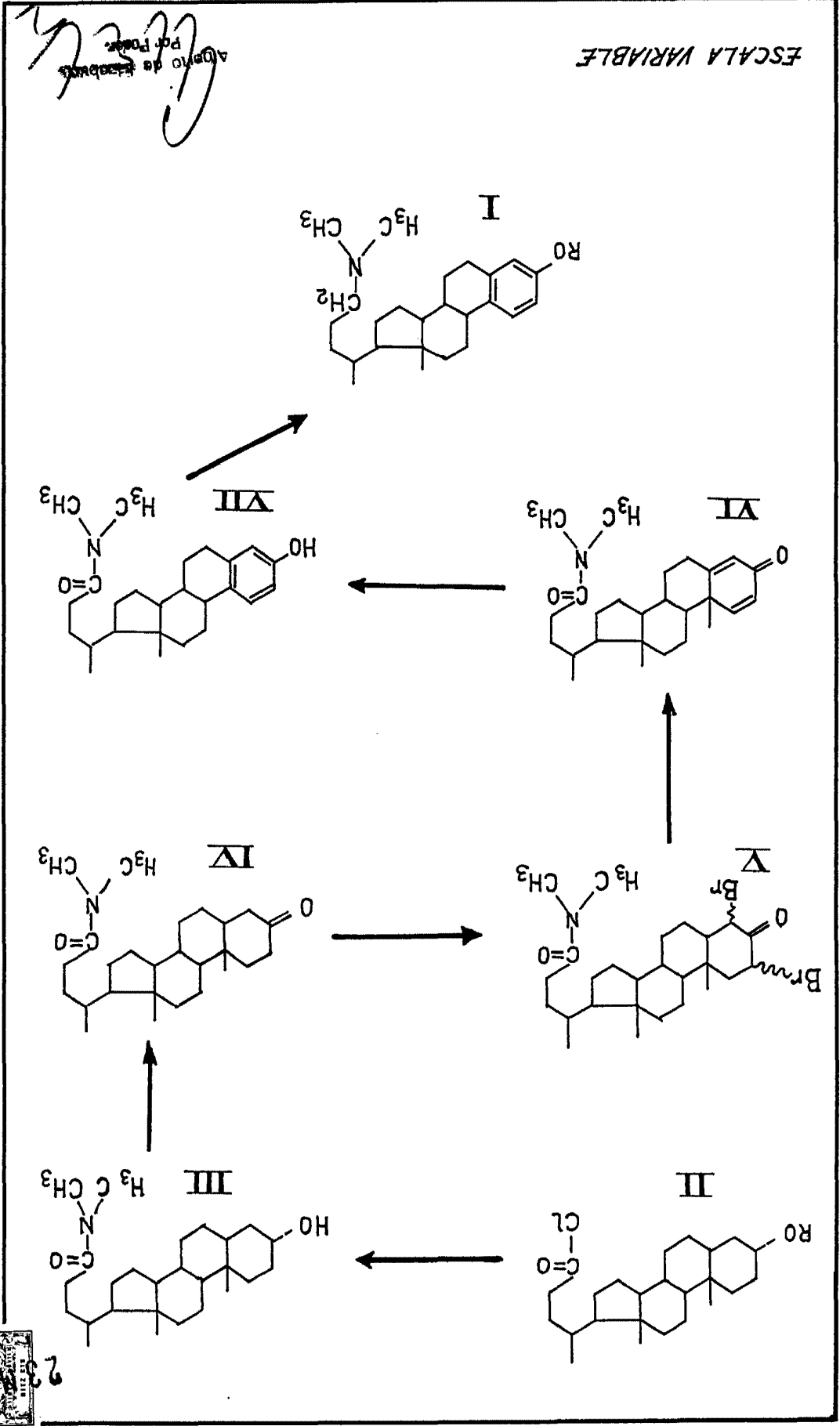
17-II-65.



ESCALA VARIABLE

Alberto de Escobedo
[Signature]

ESCALA VARIABLE



Alfonso de Sotomayor
por favor



HOJA UNICA

310875

P-28616