

364322

PATENTE DE INVENCION

O.Z. 420.

31

Memoria Descriptiva

sobre:

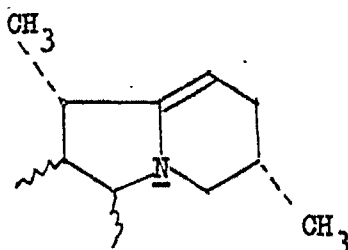
"Procedimiento para la obtención de amino esteroides
insaturados"

SECCION TECNICA
REGISTRACION L.P.S.
A-61-
K

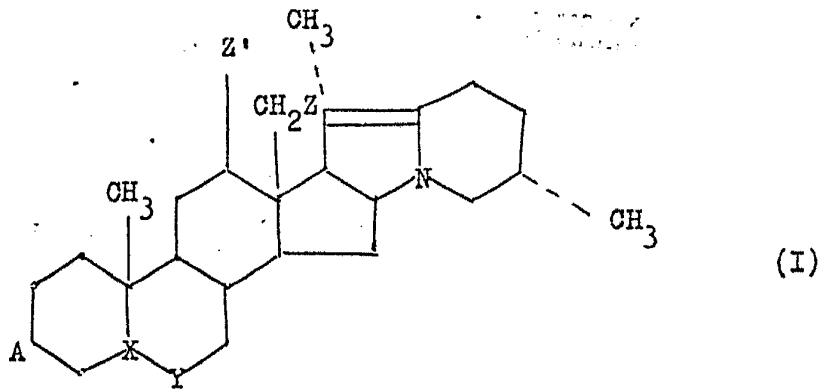
Solicitante OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT
entidad austriaca, residente en
St. Peter 224, Linz/Donau, Austria.

Se ha podido descubrir que los amino-
esteroides de la serie solanidano, hasta ahora no
conocidos, que en el sistema de anillo indolizidina
poseen un doble enlace, en la posición Δ 22/23 se-
gún la fórmula

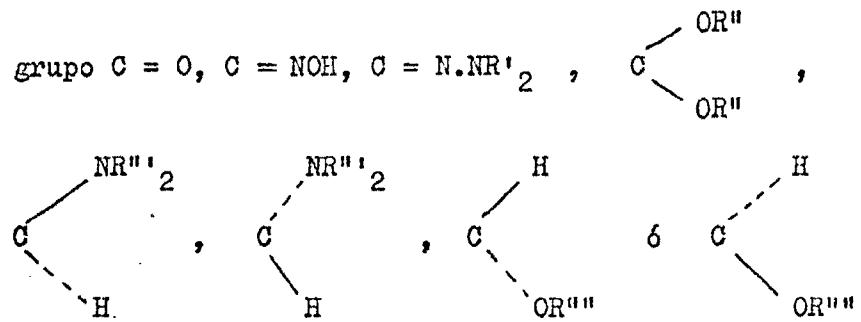
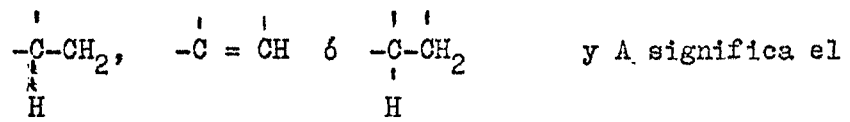
5.



- se transforman al calentarlos en nuevos compuestos de esta serie, que ya no poseen el doble enlace en el anillo F sino en el anillo E de este sistema, y situado en la posición Δ 20/22. Esta transposición térmica se realiza sorprendentemente sin reacciones secundarias o de descomposición con un rendimiento prácticamente cuantitativo de manera que este procedimiento se puede aprovechar preparativamente sin dificultades.
5. Los esteroides Δ 20/22 insaturados, así obtenidos, son muy interesantes ya que con ello se abren nuevos caminos para disociar los aminoesteroides de la serie solanidano mediante ulteriores reacciones, preferentemente reacciones de oxidación, a esteroides libres de nitrógeno o que contienen nitrógeno, especialmente C₂₁-esteroides. Tales derivados son productos clave en la síntesis parcial de muchos productos farmacéuticos, terapéuticamente valiosos, de la serie de los esteroides.
10. El objeto de la presente invención es por lo tanto un procedimiento para la obtención de nuevos aminoesteroides insaturados de fórmula general I
15. El objeto de la presente invención es por lo tanto un procedimiento para la obtención de nuevos aminoesteroides insaturados de fórmula general I
20. El objeto de la presente invención es por lo tanto un procedimiento para la obtención de nuevos aminoesteroides insaturados de fórmula general I

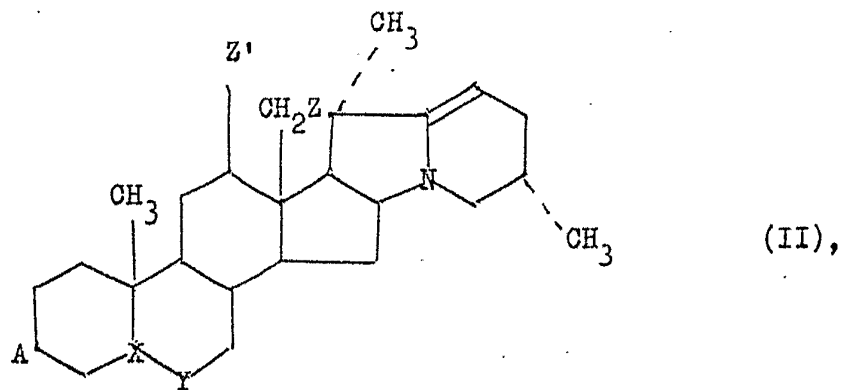


en la que la agrupación X-Y puede poseer la fórmula



que se caracteriza porque los nuevos aminoesteroides Δ 22/23 insaturados de fórmula general II

5.





en la que X-Y y A tienen la definición indicada para la fórmula I, se calientan en estado sólido o fundido.

5. La temperatura que se selecciona para la transformación no es en sí crítica, siempre que no sobrepasen esencialmente los 250°C. Esta determina tan solo la velocidad de la reacción, de manera que la duración del calentamiento se ha de aumentar según baja la temperatura. Por regla general deberá encontrarse la temperatura entre 150 y 230°C para garantizar tiempos de reacción convenientes y obtener productos puros.
10. Naturalmente también varía la temperatura de reacción con la estructura del producto que se ha de reaccionar.

15. El tratamiento térmico se puede efectuar tanto mediante calentamiento del producto sólido a temperatura por debajo o incluso por encima del punto de fusión. El producto de reacción se puede purificar mediante ulterior sublimación o destilación.

20. Especialmente favorable es acoplar la transposición y la purificación retirando el compuesto Δ 20/22 formado en forma continua de la mezcla de reacción. Esto se puede efectuar, al calentar a temperaturas por debajo del punto de fusión, mediante sublimación continua, al calentar por encima del punto de fusión, mediante destilación continua.

25. Para fomentar el grado de pureza del producto se recomienda trabajar bajo amplia exclusión de oxígeno. Esto se puede realizar, o bien trabajando en vacío, o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, en atmósfera de nitrógeno. Los productos así obtenidos, están entonces en estado tan puro que resulta
- 30.



innecesaria cualquier operación de purificación ulterior.

- Los nuevos aminoesteroides $\Delta_{22/23}$ insaturados, de fórmula II, que sirven como producto de partida, se obtienen si las correspondientes sales de $\Delta_{22/N}$ -imonio se tratan en presencia de una mezcla de agua y de un disolvente orgánico hidromiscible, con medios alcalinizantes. La sal $\Delta_{22/N}$ -imónica se puede obtener si los correspondientes esteroides 22/N-saturados, tales, por ejemplo, la demisidina y solanidina, se dehidrogenan mediante tratamiento con sales de mercurio y de la mezcla de isómeros resultante se separa la sal $\Delta_{22/N}$ -imónica, de más difícil solubilidad, mediante cristalización fraccionada en metanol, de la sal $\Delta_{16/N}$ -imónica de más fácil solución.
- 5.
- 10.
- 15.

- El procedimiento según la presente invención se explica con más detalle por medio de los ejemplos siguientes, sin que por ello quede limitado el procedimiento de obtención a los mismos.
- 20.

Ejemplo 1 -

- 1 g de 5 α -solanid-22,23-en-3 β -ol se funde en un tubo esférico, o bajo un vacío de 10^{-2} Torr, mediante calentamiento en un baño de aire, a 210°C. El 5 α -solanid-20,22-en-3 β -ol, que se forma por el tratamiento térmico, se separa aquí en forma continua por destilación. El líquido separado por destilación solidifica en forma de un cristalizado incoloro. Después de separar totalmente por destilación se obtiene el 5 α -solanid-20,22-en-3 β -ol con un rendimiento del 95%
- 25.
- 30.



[3 MAR, 1963

de la teoría.

Este posee las siguientes características físicas:

P.f. 197 - 199°C $n_D^{21} = + 172^{\circ}$ (dietiléter absoluto)

5.

$R_f = 0,63$ (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G)

Posee una banda infrarrojo en 1668 cm^{-1} .

10.

El 5 α -solanid-22,23-en-3 β -ol, que sirve como producto de partida, se puede obtener si primeramente se hace reaccionar demisidina, en solución de ácido acético, con acetato de mercurio -(II) a temperatura de ebullición, y después de separar y aislar el mercurio-acetato sólido del filtrado, se precipita, una vez retirados los restos de las sales de mercurio, con ácido sulfhídrico, mediante ácido perclórico, una mezcla de percloratos de imonio isómeros.

15.

De ésta mezcla se puede obtener el 5 α -solanid-22/N-en-3 β -ol-perclorato mediante cristalización fraccionada en metanol, donde se separa en las primeras fracciones cristalinas. Mediante reacción con hidróxido sódico en una mezcla de acetona-agua 3:1 se obtiene el 5 α -solanid-

20.

-22,23-en-3 β -ol con un valor R_f 0,05 (benceno : metanol = 10 : 1, $\text{Al}_2\text{O}_3\text{G}$), que se posee una banda infrarrojo característica en 1663 cm^{-1} .

25.

Ejemplo 2 -

5 g de 5 α -solanid-22,23-en-3 β -ol se funden en una instalación de destilación por vacío mediante calentamiento en un baño de aceite. A un vacío de

30.

$8 \cdot 10^{-3}$ Torr se aumenta ahora la temperatura lentamente



de 220 a 250°C. El producto separado por destilación, que se compone de 5 α -solanid-20,22-en-3 β -ol en bruto, solidifica en el recipiente a una masa cristalina sólida casi incolora.

5. Rendimiento 60% de la teoría

P.f. 185 - 189°C $[\alpha]_D^{25} = + 164^\circ$ (benceno).

R_f = 0,60 (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G)

Posee la banda infrarrojo en 1668 cm⁻¹.

10. Ejemplo 3 -

1 g de 5 α -solanid-22,23-en-3 β -ol se funde en una instalación de destilación por vacío mediante calentamiento en un baño de calentamiento a 195°C. Antes se desplaza el aire en la instalación de destilación con nitrógeno. Se mantiene ahora la fusión durante 15 minutos a 195°C. al mismo tiempo que se pasa nitrógeno a través de la instalación de destilación.

15. A continuación se aumenta la temperatura a 205°C y, después de desconectar el paso del nitrógeno, se separa por destilación, bajo un vacío de 8.10⁻³ Torr, el

20. 5 α -solanid-20,22-en-3 β -ol. El destilado solidifica inmediatamente en el recipiente en forma de una masa cristalina débilmente teñida de amarillo.

P.f. 197 - 199°C $[\alpha]_D^{21} = + 172^\circ$ (dietiléter absoluto)

25.

R_f : 0,63 (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G)

Posee la banda infrarrojo en 1668 cm⁻¹.

Ejemplo 4 -

30.

2,0 g de 5 α -solanid-22,23-en-3 β -ol,



secados hasta obtener constancia de peso sobre pentóxido de fósforo, se transponen mediante calentamiento en un sublimador de vacío, que se sumerge en un baño de calentamiento. Para ello se mantiene el baño de calentamiento a una temperatura constante de 185°C. Bajo un vacío de 10^{-4} Torr sublima lentamente el 5 α -solanid-20,22-en-3 β -ol que se forma. Tan pronto como la base empleada se haya sublimado hasta un residuo mínimo se obtiene el 5 α -solanid-20,22-en-3 β -ol con un rendimiento del 93% de la teoría en forma de un cristalizado incoloro en forma de agujas.

5. P.f. 197-199°C $[\alpha]_D^{21} = + 172^\circ$ (diétiléter absoluto)
10. $R_f : 0,63$ (benceno : metanol = 10 : 1 óxido de aluminio G)
15. Posee la banda infrarrojo en 1668 cm^{-1} .

Ejemplo 5 -

20. 10 g de 5 α -solanid-22,23-en-3 β -ol se calientan en un sublimador de vacío mediante calefacción por baño de aceite a 180°C. Simultáneamente se hace el vacío a 10^{-2} Torr y en los sistemas de aparato de sublimación se introduce una corriente moderada de hidrógeno. El 5 α -solanid-20,22-en-3 β -ol sublima lentamente y se precipita en las superficies de condensación en forma de agujas incoloras. Después de 5 horas se obtienen así 8,8 g de un sublimado, tirando a rosa débil, lo que corresponde a un rendimiento del 88% de la teoría.
25. P.f. 197 - 199°C $[\alpha]_D = + 172^\circ$ (diétiléter absoluto)
- $R_f = 0,62$ (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G)
30. Posee la banda infrarrojo en 1668 cm^{-1} .



Ejemplo 6 -

- 100 g de 5 α -solanid-22,23-en-3 β -ol se calientan en un sublimador de vacío, después de desplazar el aire con hidrógeno, a 185°C. Por el tratamiento térmico se forma muy rápidamente el 5 α -solanid-20,22-en-3 β -ol, que sublima lentamente bajo un vacío de 8.10⁻³ Torr con mantenimiento de la temperatura a 185°C. Se obtienen finalmente 92,7 g de un sublimador incoloro de cristales bastos, lo que corresponde a un rendimiento del 92,7% de la teoría.

P.f. 197 - 199°C. $[\alpha]_D^{21} = + 172^{\circ}$ (diethyléter absoluto)

R_f = 0,63 (benceno : metanol = 10 : 1 óxido de aluminio G)

15. Posee la banda infrarrojo en 1668 cm⁻¹.

Ejemplo 7 -

- 4,5 g de 5,22,23-solanidien-3 β -ol se destilan en una instalación de destilación en vacío bajo un vacío de 5.10⁻² Torr. Calentando a 175°C se funde la base finamente cristalina. Continuando el calentamiento del baño de calentamiento hasta 230°C se transforma térmicamente el 5,22,23-solanidien-3 β -ol en el 5,20,22-solanidien-3 β -ol y ésta última base se purifica simultáneamente por destilación. Se obtienen así 4,35 g de un producto incoloro, que solidifica en forma cristalina. El rendimiento asciende por lo tanto al 96,5% de la teoría.

P.f. 198 - 204°C $[\alpha]_D^{23} = + 110^{\circ}$ (benceno)

R_f = 0,60 (benceno : metanol = 10 : 1 óxido de aluminio G)

30. Posee la banda infrarrojo en 1670 cm⁻¹.



8 MAR 1969

El 5,22,23-solanidien-3 β -ol se puede obtener en forma análoga a las instrucciones dadas en el ejemplo 1 para la obtención del 5 α -solanid-22/23-en-3 β -ol. Este posee un valor R_F de 0,05 (benceno : metanol = 10 : 1 óxido de aluminio G).

5.

Ejemplo 8 -

350 mg de 5,22,23-solanidien-3 β -ol, secados sobre pentóxido de fósforo hasta obtener constancia de peso, se calientan en un sublimador bajo vacío a 185°C. Con un vacío de $2 \cdot 10^{-2}$ Torr, y manteniendo constante la temperatura, sublima igualmente el 5,20,22-solanidien-3 β -ol. Tan pronto como se haya transformado y sublimado totalmente el 5.22.23-solanidien-3 β -ol se obtienen 300 mg de un sublimado finamente cristalino de 5.20.22-solanidien-3 β -ol.

10.

15.

P.f. 202 - 204°C $[\alpha]_D^{25} = + 110^\circ$ (benceno)

$R_F = 0,60$ (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G)

Posee la banda infrarrojo en 1670 cm^{-1} .

20.

Ejemplo 9 -

De modo análogo al del ejemplo 6 se obtienen a partir de 46 g de 5,22.23-solanidien-3 β -ol, manteniendo las mismas condiciones de reacción, 38,5 g de 5,20,22-solanidien-3 β -ol.

25.

P.f. 202 - 206°C $[\alpha]_D^{25} = + 110^\circ$ (benceno)

$R_F = 0,60$ (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G).

Posee la banda infrarrojo en 1670 cm^{-1} .

Ejemplo 10 -

30.

1,7 g de 3 β -acetoxi-5 α -solanid-22,23-eno



- se calientan en el sublimador de vacío a 185°C. El aire del sublimador se desplaza previamente con hidrógeno. Por el calentamiento a 185°C funde el 3β-acetoxi-5α-solanid-22,23-eno y sufre así una transposición al 3β-acetoxi-5α-solanid-20,22-eno. Se hace el vacío a 2.10⁻² Torr y se separa por destilación el 3β-acetoxi-5α-solanid-20,22-eno obtenido por transformación térmica. Se obtienen 1,45 g de un destilado que solidifica en forma cristalina, débilmente tirando a amarillo, que se compone de 3β-acetoxi-5α-solanid-20,22-eno, y que corresponde a un rendimiento del 85,3% de la teoría.
5. P.f. 170 - 175°C $\Delta_{D}^{20} = + 120^{\circ}$ (benceno)
 R_f = 0,84 (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G)
10. Posee la banda infrarrojo en 1673 cm⁻¹.
 El 3β-acetoxi-5α-solanid-22,23-eno empleado como producto de partida se puede obtener de modo análogo a las instrucciones dadas en el ejemplo 1 para el 5α-solanid-22,23-en-3β-ol bajo empleo de una solución saturada de carbonato sódico en lugar de hidróxido sódico para la transposición al compuesto Δ 22/23. Este posee un valor R_f de 0,20 (benceno : metanol = 10 : 1 óxido de aluminio G).
15. Ejemplo 11 -
20. 3,85 g de 3β-acetoxi-5α-solanid-22,23-eno se calientan en un sublimador de vacío 170°C. habiéndose desplazado previamente el aire por hidrógeno. Por el tratamiento térmico se presenta la transformación del 3β-acetoxi-5α-solanid-22,23-eno en el 3β-acetoxi-5α-solanid-20,22-eno. Se hace el vacío a 2.10⁻² Torr y
25. Se hace el vacío a 2.10⁻² Torr y
- 30.



el 3 β -acetoxi-5 α -solanid-20,22-eno se separa por sublimación, que se obtiene con un rendimiento del 85% de la teoría.

P.f. 169 - 173°C $\Delta_{\alpha}^{\gamma} \frac{20}{D} = + 125^{\circ}$ (benceno)

5. $R_f = 0,84$ (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G)

Posee la banda infrarrojo en 1673 cm^{-1} .

Ejemplo 12 -

10. 200 mg de 3 β -acetoxi-5,22,23-solanidieno se calientan en un sublimador de vacío, bajo un vacío de $8 \cdot 10^{-3}$ Torr, primeramente a 170°C. Al aumentar lentamente la temperatura a 185°C sublima el 3 β -acetoxi-5,20,22-solanidieno, que se forma y que se obtiene en un rendimiento del 90% de la teoría, como cristalizado basto.
- 15.

P.f. 184 - 186°C $\Delta_{\alpha}^{\gamma} \frac{24}{D} = + 42,4^{\circ}$ (benceno)

$R_f = 0,86$ (benceno : metanol = 10 : 1, óxido de aluminio G)

Posee la banda infrarrojo en 1677 cm^{-1} .

20. El 3 β -acetoxi-5,22,23-solanidieno, que sirve como producto de partida, se puede obtener de modo análogo a las instrucciones dadas en el ejemplo 1 para el 5 α -solanid-22/23-en-3 β -ol bajo empleo de una solución saturada de carbonato sódico en lugar de hidróxido sódico para la transposición al compuesto Δ 22/23.
25. R_f - valor = 0,20 (benceno : metanol = 10 : 1 óxido de aluminio G).

Ejemplo 13 -

30. 265 mg de 5 α -solanid-22,23-en-3-ona se calientan en un sublimador de vacío, bajo un vacío de



10⁻² Torr, mediante calentamiento en un baño de aceite a 150°C. Tan pronto como empiece la sustancia a sublimar se aumenta la temperatura del baño de aceite a 200°C y se sublima al máximo posible el 5 α -solanid-20,22-en-3-ona formado, que se obtiene en un rendimiento del 91% de la teoría como sublimado cristalino incoloro.

5.

P.f. 194 - 203°C $\Delta n_D^{23} = + 165,8^{\circ}$ (benceno)

Rf = 0,88 (benceno : metanol = 10 : 1 óxido de aluminio GF)

10.

Posee la banda infrarrojo en 1670 cm⁻¹.

Ejemplo 14 -

200 mg de 5 β -solanid-22,23-en-3-ona se calientan en un baño de aceite, bajo un vacío de 10⁻² Torr, a 170 - 180°C. El 5 β -solanid-20,22-en-3-ona que se forma sublima lentamente. Se obtiene como sublimado finamente cristalino con un rendimiento del 82,5% de la teoría.

15.

P.f. 180 - 183°C $\Delta n_D^{25} = + 192,2^{\circ}$ (benceno)

20. Rf = 0,92 (óxido de aluminio GF, Benceno : acetona : metanol = 7 : 3 : 2)

Posee la banda infrarrojo en 1673 cm⁻¹.

Ejemplo 15 -

200 mg de solanid-4,22,23-dien-3-ona se calientan en un sublimador bajo un vacío de 10⁻² Torr a 180°C. Sublima así el solanid-4,20,22-dien-3-ona y se precipita como sublimado finamente cristalino con un rendimiento de 85% de la teoría en el condensador.

25.

P.f. 189 - 193°C $\Delta n_D^{25} = + 190,4^{\circ}$ (benceno)

30. Rf = 0,92 (óxido de aluminio GF, benceno:acetona:me-



tanol = 7 : 3 : 2)

Posee la banda infrarrojo en 1673 cm^{-1} .

Ejemplo 16 -

250 mg de 3 β -dimetilamino-5 α -solanid-

5. -22,23-eno se calientan en un sublimador bajo un vacío de 10^{-2} Torr a 180°C. El 3 β -dimetilamino-5 α -solanid-20,22-eno formado sublima lentamente y se precipita en el condensador como sublimado finamente cristalino. El rendimiento asciende al 60% de la teoría.

10. P.f. 178 - 185°C $\left[\frac{\alpha}{D}^{25}\right] = + 127,4^{\circ}$ (benceno)

Rf = 0,70 (óxido de aluminio GF benceno : metanol = 10:1)

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Austria número A 2117/68 de 5 de marzo de 1.968 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINOESTEROIDES INSATURADOS"

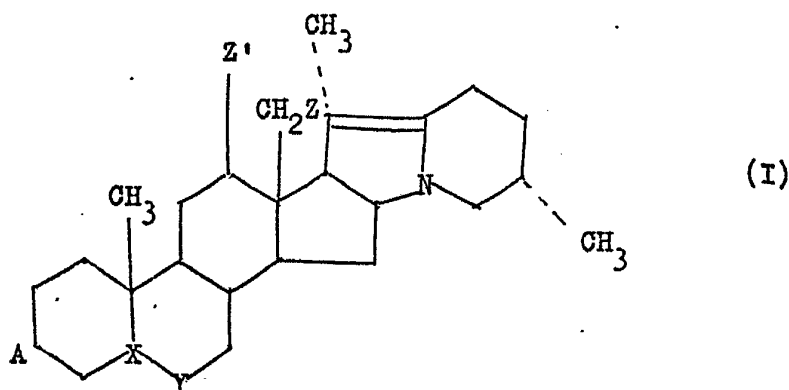
20. caracterizándose por lo siguiente:

25.

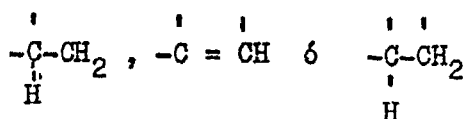
1ª - Procedimiento para la obtención de aminoesteroides insaturados, de fórmula general



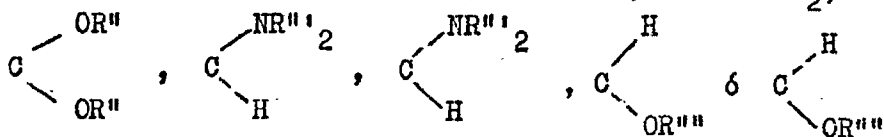
3 MAR 1969



en la que la agrupación X-Y puede poseer la fórmula



y A significa el grupo $\text{C} = \text{O}$, $\text{C} = \text{NOH}$, $\text{C} = \text{N.NR}'_2$,

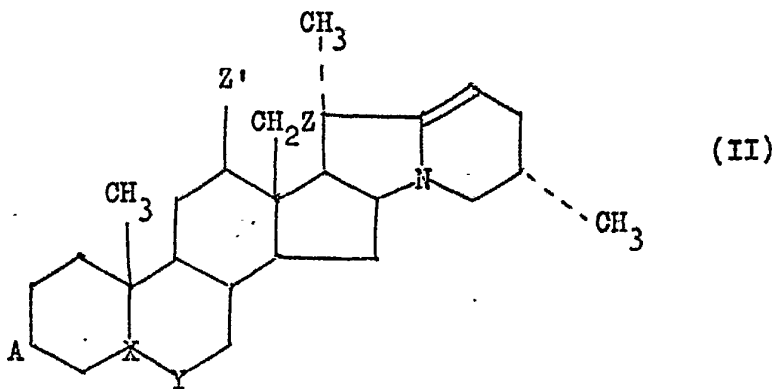


en los cuales R' significa restos de alquilo o de aralquilo, R'' significa restos de alquilo o de aralquilo,

5. los restos R''' , que pueden iguales o distintos, significan hidrógeno, un resto alquilo o un resto acilo, derivado de un ácido carboxílico alifático, aralifático o aromático, o ambos restos R''' junto con el átomo de nitrógeno, significan un resto heterocíclico de 5 o 6 miembros y R''' significa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo, un resto acilo, derivado de un ácido
- 10.



- carboxílico alifático, aralifático o aromático, que puede estar sustituido por un radical amino, o un resto sulfonacilo, derivado de un ácido sulfónico alifático, aralifático o aromático, pudiendo estar presente un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 cuando A tiene el significado C = O, C = NOH, C = N.NR'₂ ó
5. $\begin{matrix} \text{OR}'' \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OR}'' \end{matrix}$ y la agrupación X-Y está saturada, significando los restos Z y Z' o bien ambos átomos de hidrógeno ó uno de los restos hidrógeno, el otro un radical hidroxilo ó aciloxi, caracterizado porque los nuevos aminosteroides Δ 22/23 - insaturados de fórmula general
- 10.



en la que X-Y, Z, Z' y A tienen la definición indicada para la fórmula I, en estado sólido o fundido.

- 2^a - Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque las temperaturas se mantienen entre 150 y 230°C.
- 15.

3^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los compuestos de fórmula II se calientan en estado sólido y el producto



de reacción se sublima en forma continua.

5. 4^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los compuestos de fórmula II se calientan en estado fundido y el producto de reacción se separa continuamente por destilación.

5^a - Procedimiento según las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque el calentamiento se efectúa en ausencia total de oxígeno.

10. 6^a - Procedimiento para la obtención de aminoesteroides insaturados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE
AKTIENGESELLSCHAFT,

GAMEL AGUIRO Y NOGUEI
p. Elencador: E. Hernández Sola