



377681

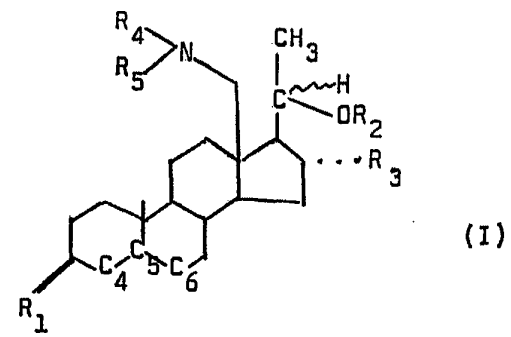
SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>607</u>
SURCLASE <u>c</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN
 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 BERGKA-
 MEN, Waldstrasse 14 (Alemania); por:
 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-
 VOS 13-AMINOMETILESTEROIDES".

-----ooo000ooo-----

El presente invento concierne a un procedimiento
 para la preparación de nuevos 13-aminometilesteroides y
 sus sales de la fórmula general

5



BAD ORIGINAL

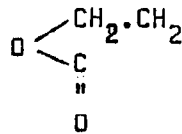
377681



1970

en que R_1 significa $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OZ}_1 \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{OZ}_1 \end{matrix}$ ($Z_1 = \text{H}$, acilo o alcoholo)
 ó = O, R_2 significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo o alcoholo, R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi preferiblemente inferior, R_4 significa un átomo de hidrógeno o el radical metilo, R_5 significa $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OZ}_2$ ($Z_2 = \text{H}$ o un radical acilo), o R_4 conjuntamente con R_5 significan

5



y un átomo H en posición 5 y/o el átomo H en posición 20 pueden estar configurados en forma α ó β y, con simultánea presencia de un grupo ceto en posición 3, los átomos de carbono C_4 , C_5 y, con simultánea presencia de un grupo hidroxilo en posición 3 libre o funcionalmente modificado, los átomos de carbono C_5 , C_6 , pueden estar unidos mediante un doble enlace carbono-carbono.

10

Además, el presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de estos nuevos 13-aminometilesteroides.

15

Si R_2 , Z_1 o Z_2 , significan radicales acilo, éstos se derivan de ácidos carboxílicos orgánicos, tal como se utilizan en la química de los esteroides usualmente para la esterificación de grupos hidroxilo libres. Son preferiblemente apropiados ácidos carboxílicos alifáticos con 1 a 12 átomos de cadena, tales como por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido enántico, ácido caproico, ácido undecílico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido succínico o también los ésteres del ácido carbónico.

20

Si R_2 , Z_1 o Z_2 significan radicales alcoholo, es decir

377681

18M

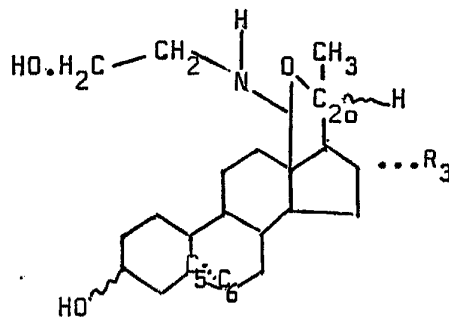


los grupos hidroxilo están presentes en forma éterificada, éstos son especialmente radicales alcoholo inferior, tales como por ejemplo el radical metilo o etilo. Sin embargo, también son apropiados radicales cíclicos, tales como los radicales ciclopentilo, ciclohexilo o el radical tetrahidropiraniilo.

R_3 representa un radical alcoxi especialmente inferior, tal como por ejemplo el radical metoxi o etoxi.

Los compuestos según el invento muestran efectos favorables sobre el tono o tensión del músculo cardíaco durante la diástole. En esta fase de la acción cardíaca dan lugar a una capacidad aumentada de dilatación de las fibras musculares cardíacas y facilitan o hacen posible un llenado elevado con sangre de la cámara izquierda del corazón en la estenosis mitral.

La preparación de los compuestos I según el invento tiene lugar convenientemente rompiendo por reducción el enlace 18,20-epoxi en compuestos de la fórmula general



(II)

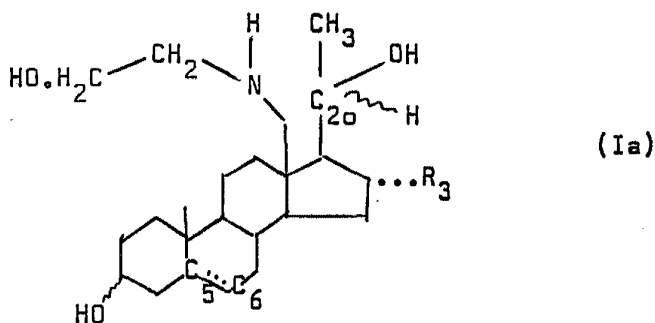
20

en que R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi preferiblemente inferior y $C_5... C_6$ significan un enlace carbono-carbono simple o doble y el grupo hidroxilo en posición 3 así

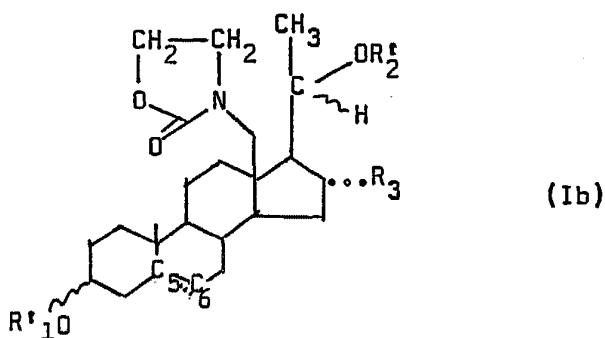
377681



como eventualmente un átomo de hidrógeno en posición 5 y/o el átomo de hidrógeno en posición 20 están configurados en forma α ó β , y tratando al compuesto así obtenido de la fórmula



5- en que los símbolos indicados tienen el significado antes citado en caso deseado a continuación bien con COCl_2 bien con ésteres de ácido carbónico, después de lo cual se saponifican los grupos alcoxicarbonilo conjuntamente formados en posición 3 y/o en posición 20, en caso deseado, para formar los grupos hidroxilo libres, y se transforma el compuesto así obtenido

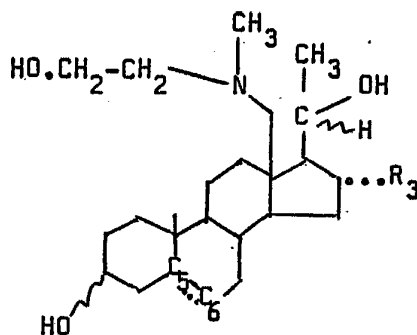


10 en que R'_1 , y R'_2 representan hidrógeno o $-\text{OC}_2\text{H}_5$ alcoholo (alcoholo = preferiblemente metilo o etilo) y los restantes símbolos tienen los significados antes indicados, en caso deseado - después

377681



de esterificación de un grupo 20-hidroxilo libre en Ib- por reducción con hidruros metálicos complejos en



(Ic)

5 en que los símbolos indicados tienen el significado antes indicado, después de lo cual en caso deseado se esterifican o eterifican finalmente grupos hidroxilo libres en caso deseado en los compuestos Ia, Ib o Ic y/o se oxida el grupo hidroxilo libre en posición 3, con simultáneo desplazamiento de un doble enlace Δ^5 eventualmente presente a la posición 4,5 para formar el grupo 3-ceto y/o se transforma la base libre I en una sal.

10 La rotura por reducción del enlace 18,20-epoxi para formar compuestos del tipo Ia tiene lugar según métodos de trabajo de por si conocidos, y exige condiciones enérgicas de reacción. En la elección del agente de reducción apropiado hay que tomar en consideración especialmente si en el producto de partida el enlace carbono-carbono en posición 5,6- está saturado o está presente en forma de doble enlace y si un doble enlace Δ^5 presente en el producto de partida también debe conservarse en el producto del procedimiento a fin de cuentas deseado. Si $C_5 \dots C_6$

15

377681



5 en el producto de partida está saturado o éste enlace carbono-carbono debe estar saturado en el producto del procedimiento, la rotura por reducción del enlace 18,20-apoxi tiene lugar con simultánea hidrogenación de un doble enlace Δ^5 eventualmente presente, preferiblemente en ácido acético glacial, con hidrógeno en presencia de catalizadores de metal noble, tales como por ejemplo catalizadores de platino, que eventualmente pueden estar precipitados sobre los materiales de soporte usuales. Sin embargo, si un doble enlace Δ^5 originalmente presente también

10 se debe conservar en el producto del procedimiento, se utilizan en calidad de agente de reducción hidruros metálicos complejos, tales como $\text{Li } \overline{[\text{Al H}_2 (\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-OCH}_3)_2]}$, o especialmente hidruro de aluminio y litio. Del modo más conveniente, la reducción se

15 lleva a cabo a temperatura de reacción elevada. Con una temperatura de reacción de aproximadamente 50-100°C está terminada generalmente después de un tiempo de reacción de aproximadamente 1 a 3 horas. En calidad de disolventes son apropiados aquellos que son inertes bajo las condiciones del procedimiento. A modo de ejemplo se citarán benceno, éter, dioxano, anisol, etilenglicoldimetiléter o tetrahidrofurano.

20

El cierre de anillo de 18-(N-2'-oxo-oxazolidina) para formar compuestos del tipo Ib tiene lugar con fosgeno o con ésteres de ácido carbónico.

25 La reacción con fosgeno tiene lugar preferiblemente a la temperatura ambiente en un disolvente, tal como por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano o etilenglicoldimetiléter y en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina, o también

377681



colidina. En general, la reacción está terminada después de 3 a 6 horas. Para la reacción es indiferente que los grupos hidroxilo en posición 3 y en posición 20 estén presentes en forma libre o como grupo aciloxi; los grupos hidroxilo libres presentes son esterificados en efecto bajo las condiciones de reacción
5r utilizadas, pero pueden ser puestos en libertad de nuevo por saponificación de manera usual, por ejemplo mediante solución metanólica de hidróxido de potasio. La reacción con ésteres de ácido carbónico tiene lugar preferiblemente con carbonato de dietilo, carbonato de dimetilo o también con éster etílico de
10 ácido clorocarbónico en presencia de una base a la temperatura ambiente o también a una temperatura de reacción elevada, por ejemplo a 35-150°C. El éster de ácido carbónico puede servir en esta variante del procedimiento igualmente también como disolvente. En calidad de agente activador de reacción básico se
15 pueden citar por ejemplo metilato de sodio o de potasio, terbutilato de potasio, ter-amilato de potasio o también bases inorgánicas, tales como NaOH o carbonato de litio. Sin embargo, en este caso ha de tenerse en cuenta que los grupos hidroxilo en posición 3 y en posición 20 - según las condiciones de re-
20 acción escogidas, tal como lo muestran los siguientes ejemplos de realización - reaccionan conjuntamente con transformación en los correspondientes grupos alcóxicarboniloxi. Sin embargo, estos pueden ser hidrolizados nuevamente a continuación - en caso deseado también de modo escalonado.

La preparación de los compuestos 18-(N-metil-2'-hidroxi-etilamino) del tipo Ic tiene lugar por rotura por reducción del

377681

18



5 anillo 18-(N-2'-oxo-oxazolidina) de los compuestos del tipo Ib. Para el fácil transcurso de la reacción es necesario que el grupo hidroxilo en posición 20 esté presente en forma protegida, por ejemplo en forma de grupo aciloxi o de grupo alcoxicarboni-

10 bres. Si la reducción se lleva a cabo a una temperatura de reacción de aproximadamente 50-100°C, en general está terminada después de un tiempo de reacción de 1,5 hasta 4 horas.

15 Las reacciones sucesivas que siguen en caso deseado después de la preparación de Ia, Ib y Ic - esterificación y esterificación de grupos hidroxilo libres o la oxidación de un grupo 3-OH libre - tienen lugar de acuerdo con métodos de por sí conocidos. La oxidación del grupo 3-OH para formar el grupo 3-ceto tiene lugar preferiblemente de acuerdo con el método de Oppenauer.

20 La transformación final, en caso deseado, de la base libre I en la sal tiene lugar de acuerdo con métodos de por sí conocidos, disolviendo por ejemplo la base en un disolvente orgánico, tal como éter, dioxano o tetrahidrofurano, y haciendo reaccionar con el ácido deseado, por ejemplo por introducción

25 de gas HCl. En calidad de ácidos apropiados preferiblemente para la formación de sales se citarán por ejemplo ácido clorhídrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido acético, ácido benzoico y ácido salicílico.

377681



El fácil transcurso de reacción para la reacción de los compuestos del tipo Ia para formar compuestos del tipo Ib, y de los compuestos del tipo Ib para formar compuestos del tipo Ic no podía ser previsto. En el caso del cierre de anillo de oxo-oxazolidina se hubiera debido esperar, en efecto, también que el cierre de anillo en lugar de en el sentido deseado Ia ---> Ib tuviese lugar con inclusión del grupo hidroxilo en posición 20.

Igualmente, tampoco se podía prevér, y era sorprendente, la reacción de Ib hacia Ic. Tal como ya se ha comunicado arriba, la reacción tiene lugar en el sentido deseado solamente si el grupo 20-hidroxilo también presente en Ib está presente en forma protegida, por ejemplo en forma de grupo aciloxi o alcoxicarboniloxi. Sin embargo, si el grupo 20-hidroxi está presente en forma libre Ib, bajo las condiciones de reacción utilizadas según el invento no se recuperan los compuestos deseados del tipo Ic, sinó los compuestos del tipo Ia originalmente empleados.

En el marco del procedimiento según el invento se exige para las etapas de reacción Ia ---> Ib y Ib ---> Ic protección de los elementos.

La preparación de los compuestos de partida II, hasta ahora no descritos anteriormente, se realiza a partir del correspondiente 3-acetoxi-16 α -R₃-pregnan-20-ol ó 3-acetoxi-16 α -R₃-5-pregnen-20-ol, según métodos de trabajo de por si conocidos, y se explicará con más detalle en el Ejemplo para la preparación de 18-(2'-hidroxietilamino)-18,20 β -epoxi-5 β -pregnan-3 β -ol:

La suspensión de 90 g de tetraacetato de plomo seco y

377681



30 g de CaCO_3 en 3 litros de ciclohexano es calentada hasta ebullición durante 30 minutos. Después se añaden a esto 24 g de yodo y una solución de 30 g de 3β -acetoxi- 5β -pregnan- 20β -ol (P. de f. $137-139^\circ\text{C}$) en 500 ml de ciclohexano y se calienta a reflujo durante 4 horas bajo iluminación con una lámpara de 300 watios. Después de enfriar, se separa por filtración del precipitado y se lava éste varias veces con ciclohexano. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con solución de tiosulfato de sodio y con agua, son secadas, y el disolvente es evaporado hasta sequedad. El residuo, después de añadir 50 g de acetato de sodio, es disuelto en 400 ml de ácido acético al 80 % y es calentado durante 2 horas sobre baño de vapor de agua. Después de diluir con agua, el disolvente es filtrado con succión en vacío, el residuo es recogido en éter y la solución etérea es lavada con agua, con solución de bicarbonato y con agua. El producto bruto aislado (31 g) es cromatografiado sobre gel de sílice. Se obtienen de esta manera 13,4 g de 3β -acetoxi- $18,20\beta$ -epoxi- 5β -pregnan- 18 -ol; P. de f. $160-162^\circ\text{C}$ (en hexano).

10,3 g de 3β -acetoxi- $18,20\beta$ -epoxi- 5β -pregnan- 18 -ol son disueltos en caliente en 150 ml de etanolamina. Después se eleva la temperatura del baño hasta 140°C y en el transcurso de 2 horas se separa por destilación en vacío la mitad de la etanolamina. El resto de la etanolamina es eliminado a continuación en vacío en el espacio de 10 minutos, el residuo es recogido, después del enfriamiento, en 300 ml de éter y en 200 ml de agua y es tratado del modo usual. Rendimiento: 8,9 g; P. de f. $154-155^\circ\text{C}$ (acetato de etilo), 18 - (2'-hidroxietilamino)- $18,20\beta$ -epoxi- 5β -pregnan- 3β -ol.



377681

Ejemplo 1.

5,8 g de 18-(2'-hidroxietilamino)-18,20 β -epoxi-5- β -pregnan-3 β - α l
son disueltos en 200 ml de ácido acético glacial y después de aña-
dir 300 mg de PtO₂ son hidrogenados a la temperatura ambiente y
5 a la presión normal. Absorción de hidrógeno: 480 ml. Se separa
por filtración del catalizador, y se separa por destilación en
vacío el disolvente. El residuo es recogido en 200 ml de agua,
es alcalinizado con solución concentrada de amoníaco, es extraí-
do con cloruro de metileno, y la solución en cloruro de metileno
10 es tratada del modo usual. Rendimiento: 5,3 g de 18-(2'-hidroxi-
etilamino)-5 β -pregnan-3 β ,20 β -diol, P. de f. 156-157,5 $^{\circ}$ C. (en ace-
tato de etilo).

Ejemplo 2.

3,15 g de 18-(2'-hidroxietilamino)-5 β -pregnan-3 β ,20 β -diol son
15 disueltos en caliente en 150 ml de carbonato de dietilo. Después
de separar por destilación 20 ml de carbonato de dietilo se aña-
den 50 mg de metilato de sodio y se calienta bajo reflujo duran-
te 2 horas. Después de ésto se separa por destilación en vacío
el carbonato de dietilo y se recoge el residuo en cloruro de me-
20 tileno. Después de tratamiento usual se obtienen 4,2 g de 3 β ,
20 β -dietoxicarboniloxi-18- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N-2'-oxo-oxazolidinil} \\ \diagdown \end{array} \right]$ -5 β -pregnano;
P. de f. 124-127 $^{\circ}$ C (acetato de etilo).

Ejemplo 3.

A la suspensión de 500 mg de hidruro de aluminio y litio en 80
25 ml de tetrahidrofurano (THF) recientemente destilado se añade
gota a gota en el espacio de 5 minutos una solución de 500 mg de

377681



5 3 β ,20 β -diotoxicarboniloxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5 β -pregnano en 5 ml de THF. Después de tener lugar la adición, se calienta bajo reflujo durante 2 horas. Después de ésto se destruye el LiAlH₄ en exceso con acetato de etilo y metanol, se diluye con 200 ml de éter y, después de añadir una solución de tartrato de sodio-potasio, se trata del modo usual. Rendimiento: 256 mg de 18-(N-metil-2'-hidroxietilamino)-5 β -pregnan-3 β . 20 β -diol; P. de f. 181-182°C (en éter isopropílico).

Ejemplo 4.

10 50 g de 3 β -acetoxi-5 β -pregn-16-en-20-ona son disueltos en 1600 ml de KOH metanólico al 3% y son calentados durante 1 hora a ebullición. Después de enfriar se introduce con agitación en agua helada, se separa por filtración el precipitado y se seca. Después de disolver en 250 ml de piridina se añaden 100 ml de
15 anhídrido acético y se deja reposar la mezcla de reacción durante 15 horas a la temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción es introducida con agitación en agua helada y el precipitado es lavado y secado. Por cromatografía se separa el material de partida que no ha reaccionado. Rendimiento de
20 16 α -metoxi-3 β -acetoxi-5 β -pregnan-20-ona: 26,3. La reducción del grupo 20-ceto tiene lugar con NaBH₄ en metanol con enfriamiento con hielo de modo usual. Rendimiento: 23,4 g de 16 α -metoxi-3 β -acetoxi-5 β -pregnan-20 α -ol; P. de f. 145-146°C (en hexano).

25 La reacción de 16 α -metoxi-3 β -acetoxi-5 β -pregnan-20 α -ol con tetraacetato de plomo/yodo tiene lugar del modo indicado en la memoria. A partir de 10 g del 20 α -alcohol se obtienen después

377681



de purificación por cromatografía 7,1 g de 16 α -metoxi-3 β -acetoxi-18,20 α -epoxi-5 β -pregnan-18-ol de punto de fusión 158-161 $^{\circ}$ C (en hexano).

5 6,5 g de 16 α -metoxi-3 β -acetoxi-18,20-epoxi-5 β -pregnan-18-ol son disueltos en 120 ml de etanolamina y son calentados bajo N₂ en vacío a 110 $^{\circ}$ C, pasando por destilación lentamente la etanolamina. Después de 6 horas a 110 $^{\circ}$ C la temperatura es elevada a 140 $^{\circ}$ C y el resto de la etanolamina es separado por destilación. El residuo es tratado a continuación de la manera usual.
10 Rendimiento: 6,1 g de 16 α -metoxi-18-(2'-hidroxietilamino)-18,20 α -epoxi-5 β -pregnan-3 β -ol; P. de f. 111-113 $^{\circ}$ C (en acetato de etilo).

La hidrogenación del 16 α -metoxi-18-(2'-hidroxietilamino)-18,20 α -epoxi-5 β -pregnan-3 β -ol tiene lugar análogamente al ejemplo 1, igual que el tratamiento de la mezcla de reacción. De esta manera se obtiene, con un rendimiento de 91 %, 16 α -metoxi-18-(2'-hidroxietilamino)-5 β -pregnan-3 β ,20 α -diol de punto de fusión 174,5-176 $^{\circ}$ C (en acetato de etilo).

Ejemplo 5.

15 La reacción del 16 α -metoxi-18-(2'-hidroxietilamino)-5 β -pregnan-3 β , 20 α -diol con carbonato de dietilo tiene lugar del modo indicado en el Ejemplo 2. De esta manera se obtiene 16 α -metoxi-3 β ,20 α -dietoxicarboniloxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5 β -pregnano con un rendimiento de 85%; P. de f. 136-139 $^{\circ}$ C (en hexano).

Ejemplo 6.

25 La reducción de 16 α -metoxi-3 β ,20 α -dietoxicarboniloxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5 β -pregnano tiene lugar análogamente al ejemplo

377681



3. De esta manera se obtiene, con un rendimiento de 81%, 16 α -metoxi-18-(N-metil-2'-hidroxietilamino)-5 β -pregnan-3 β ,20 α -diol; P. de f. 214-215, 5 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 7.

5 Una solución de 407 mg (1 milimol) de 16 α -metoxi-18-(2'-hidroxietilamino)-5-pregnen-3 β ,20 β -diol (P. de f. 212-214 $^{\circ}$ C) en 25 ml de carbonato de dietilo es mezclada con 56 mg de ~~ter~~-butilato de potasio y es calentada bajo nitrógeno durante 15 horas a 50 $^{\circ}$ C. La solución de reacción es diluída con 300 ml de cloroformo y es
10 lavada tres veces con solución al 10% de cloruro de sodio. Las fases acuosas son extraídas posteriormente con cloroformo y los extractos en cloroformo reunidos son secados sobre sulfato de sodio y después son concentrados por evaporación en vacío. El producto bruto resultante - 590 mg de polvo parduzco - es disuelto
15 en 4 ml de diclorometano y es vertido sobre una columna de 18 g de gel de sílice. Se eluye con benceno/acetona 20:1. En las primeras fracciones se obtienen unas pocas impurezas apolares y después 480 mg (83%) de 3 β , 20 β -dietoxicarboniloxi-16 α -metoxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregneno puro según la cromatografía en capa delgada, en forma de polvo blanco, el cual después
20 de recrystalizar en diclorometano/isopropiléter/hexano, funde a 149-149,5 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 8.

25 Una solución de 1,154 g (2 milimoles) de 3 β ,20 β -dietoxicarboniloxi-16 α -metoxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregneno (P. de f. 149-149,5 $^{\circ}$ C) y 500 mg de carbonato de potasio en 50 ml de metanol y 5 ml de agua, son calentados a reflujo durante 2 horas bajo ni-

377681

18



trógeno. La mezcla de reacción enfriada es neutralizada con ácido clorhídrico 1 N, el metanol es eliminado en vacío y el residuo es mezclado con 500 ml de cloroformo y es lavado tres veces con solución al 10% de cloruro de sodio. Las fases acuosas son extraídas dos veces con cloroformo, las soluciones clorofórmicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y son concentradas por evaporación en vacío. El residuo (1,062 g) es disuelto en 20 ml de diclorometano y es cromatografiado sobre una columna de 50 g de gel de sílice. Con benceno/éter 5:1 se eluye un poco de impureza apolar. Con benceno/acetato de etilo 3:2 se obtienen 859 mg (85%) de 20 β -etoxicarboniloxi-16 α -metoxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregnen-3 β -ol, el cual - recristalizado en benceno/isopropiléter - funde a 123,5-124,5°C. Con benceno/acetato de etilo 1:1 se eluyen además 101 mg de 16 α -metoxi-3 β ,20 β -dihidroxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregnenol, P. de f. 204-205°C.

Ejemplo 9.

Una solución de 1,15 g (2 milimoles) de 3 β ,20 β -dietoxicarboniloxi-16 α -metoxi-18 (N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregnenol (P. de f. 149-149,5°C) y 7,5 g de hidróxido de potasio en 150 ml de metanol es agitada durante 30 horas a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. A continuación, la solución de reacción es vertida sobre 400 ml de solución al 10% de cloruro de sodio y es extraída cuatro veces con 400 ml cada vez de cloroformo. Los extractos en cloroformo son lavados tres veces con solución de cloruro de sodio, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío; en este caso se obtienen 883 mg de una masa semicristalina amarilla. 860 mg de este producto bruto son disueltos



tos en 35 ml de cloroformo/acetona aproximadamente 6:1 y son cromatografiados sobre una columna de 37 g de gel de sílice. Las impurezas apolares son eluidas con benceno/éter 5:1, y el producto deseado - 525 mg (62%) de cristales blancos - es eluido con benceno/acetato de etilo 1:1. El 16 α -metoxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregnen-3 β ,20 β -diol recristalizado en diclorometano/metanol/benceno funde a 206-207°C. Cristaliza en forma de agujas blancas finas con 0,5 moles de benceno de cristalización.

10 Ejemplo 10.

Una solución de 407 mg (1 milimol) de 16 α -metoxi-18- \square (2-hidroxi-etil)-amino- \square -5-pregnen-3 β ,20 β -diol en 40 ml de dioxano y 0,5 ml de piridina es mezclada a la temperatura ambiente, bajo agitación en el espacio de 5 minutos, gota a gota, con 3,7 ml (5 milimoles) de una solución de fosgeno/dioxano (135 mg de fosgeno por ml de dioxano). Después de aproximadamente 3,5 horas se añaden gota a gota otros 7,5 ml (10 milimoles) más de esta solución de fosgeno. Después de 4,5 horas se alcanza una reacción total. La solución de reacción es vertida sobre 300 ml de solución semisaturada de bicarbonato de sodio y se extrae dos veces con 400 ml cada vez de diclorometano. Las fases orgánicas son lavadas además dos veces cada vez con solución de bicarbonato de sodio (semisaturada) y con solución de cloruro de sodio (al 10%), son secadas sobre sulfato de sodio y son concentradas por evaporación en vacío. El producto bruto resultante (483 mg) es mezclado con 50 ml de una solución metanólica al 5% de hidróxido de potasio y se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución de reacción es tratada análogamente al

377681



5 Ejemplo 9 y el producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. En este caso se obtienen 242 mg de un producto cristalino blanco, el cual - recristalizado en diclorometano/metanol /benceno - proporciona 207 mg (44%) de 16 α -metoxi-18- (N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregnen-3 β ,20 β -diol; P. de f. 204,5-205 $^{\circ}$ C (agujas finas con 0,5 moles de benceno de cristalización).

Ejemplo 11.

10 Una solución de 407 mg (1 milimol) de 16 α -metoxi-18-(2'-hidroxietilamino)-5-pregnen-3 β ,20 β -diol (P. de f. 212-214 $^{\circ}$ C) y 25 mg de ter-butilato de potasio en 25 ml de carbonato de dietilo es calentada a 50 $^{\circ}$ C durante 20 horas bajo nitrógeno. La solución de reacción enfriada es diluída con cloroformo y es lavada tres veces con solución al 10% de cloruro de sodio. Las fases acuosas son extraídas posteriormente tres veces más con cloroformo. Las
15 soluciones en cloroformo reunidas son secadas sobre sulfato de sodio y son concentradas por evaporación en vacío, obteniéndose como producto bruto 479 mg de un polvo amarillento, que es cromatografiado sobre 19 g de gel de sílice. La columna es lavada primeramente con benceno/éter 5:1, con el fin de separar impurezas apolares. Con benceno/acetato de etilo 1:1 se eluyen 262 mg
20 (52%) de 3 β -etoxicarboniloxi-16 α -metoxi-18- (N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregnen-20 β -ol puro. Con la misma mezcla se obtienen en posteriores fracciones además 191 mg del 16 α -metoxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-5-pregnen-3 β ,20 β -dihidroxi-diol (11) idéntico al
25 material descrito en los ejemplos 9 ó 10.

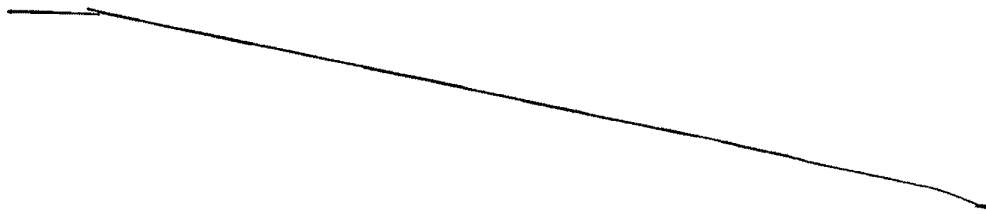
37768-1



Ejemplo 12.

Una solución de 16,2 g (40 milimoles) de 16 α -metoxi-18-(2'-hidroxietilamino)-18,20 β -epoxi-5-pregnen-3 β -ol (P. de f. 122,5-123 $^{\circ}$ C) en 250 ml de tetrahidrofurano absoluto (THF) es añadida gota a gota a la temperatura ambiente y bajo agitación, en el espacio de 30 minutos, a una solución de 15,3 g de hidruro de litio y aluminio en 550 ml de THF absoluto. La temperatura se eleva en este caso a 40 $^{\circ}$ C. Después de terminar la adición, se sigue agitando durante 30 minutos. A continuación de ésto la mezcla de reacción es enfriada a -70 $^{\circ}$ C y es mezclada cuidadosamente con 50 ml de una solución saturada de sulfato de sodio. La temperatura es elevada lentamente a 20 $^{\circ}$ C y finalmente se calienta a reflujo durante 30 minutos. La suspensión fría es filtrada a continuación sobre arena de mar y la torta de filtración es bien lavada con THF. Los filtrados reunidos son concentrados en vacío, el residuo es recogido en cloroformo/acetato de etilo 5:1, es lavado dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, y las fases acuosas son extraídas posteriormente dos veces con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados por evaporación en vacío. El 16 α -metoxi-18-(2'-hidroxietilamino)-5-pregnen-3 β ,20 β -diol puro, que cristaliza mal, precipita en forma de polvo blanco, que funde a 212-214 $^{\circ}$ C; rendimiento: 15,3 g = 94%.

El clorhidrato correspondiente es recristalizado en metanol/cloroformo; P. de f. 267-268 $^{\circ}$ C (con descomposición).





577681

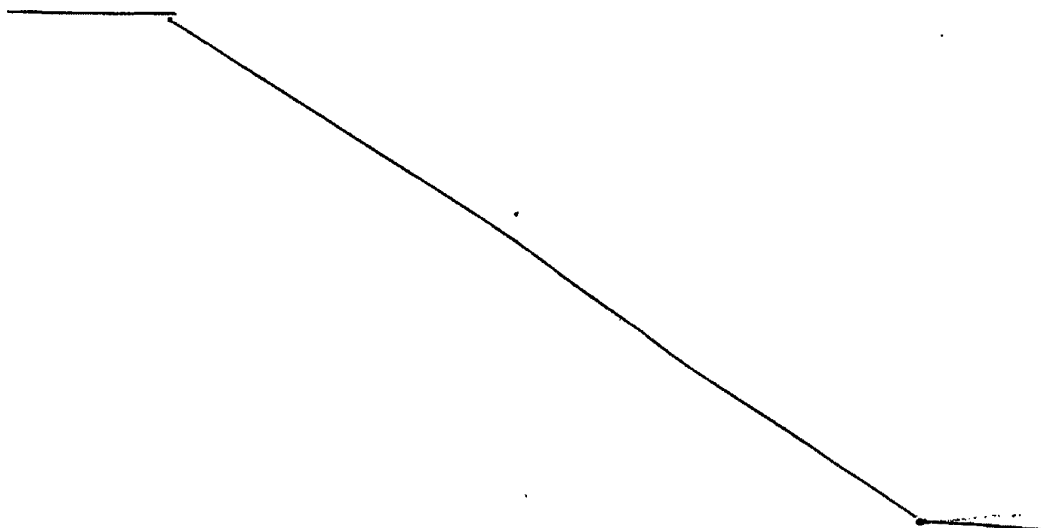
Ejemplo 13.

5 5,1 g de $3\beta,20\beta$ -dietoxicarboniloxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)-
- 5β -pregnano son disueltos en 200 ml de KOH metanólico al 3% y
son calentados bajo reflujo durante 1 hora en presencia de at-
mósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla de reacción
es introducida con agitación en agua helada saturada con cloruro
de sodio y el 20β -etoxicarboniloxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)- 5β -
-pregnan- 3β -ol precipitado es purificado por cromatografía. Ren-
dimiento: 3,2 g; P. de f. $233,5-234,5^{\circ}\text{C}$ (en éter isopropílico).

10

Ejemplo 14.

15 1,8 g de 20β -etoxicarboniloxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)- 5β -
pregnan- 3β -ol son disueltos en 60 ml de acetona destilada y son
enfriados a 0°C . A continuación, se añade gota a gota bajo agi-
tación 1 ml de solución de ácido crómico 8 N y se agita durante
10 minutos más a 0°C . El exceso de ácido crómico es destruido
por adición de metanol. Después de tratamiento usual se obtienen
1,65 g de 20β -etoxicarboniloxi-18-(N-2'-oxo-oxazolidinil)- 5β -
pregnan-3-ona; P. de f. $191-193^{\circ}\text{C}$ (en éter isopropílico).





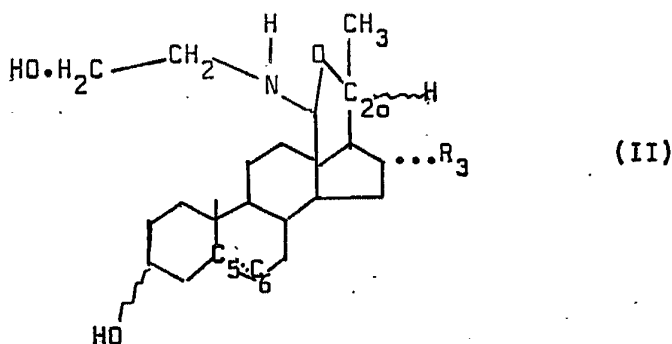
377681

NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

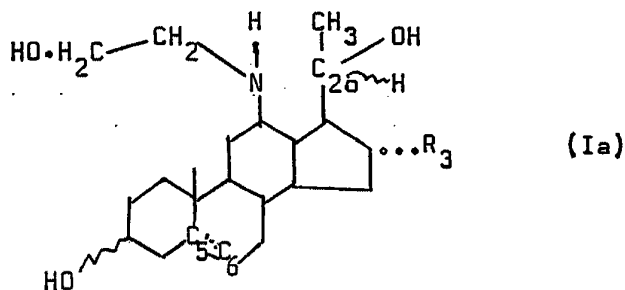
1. Procedimiento para la preparación de nuevos 13-aminometil-esteroides de la fórmula general I caracterizado porque se rompe por reducción el enlace 18,20-epoxi en compuestos de la fórmula general

5



en que R₃ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi preferiblemente inferior y C₅.... C₆ significan un enlace carbono-carbono simple o doble y el grupo hidroxilo en posición 3 y un átomo de hidrógeno eventualmente en posición 5 y/o el átomo de hidrógeno en posición 20 están configurados en forma α ó β, y se

10

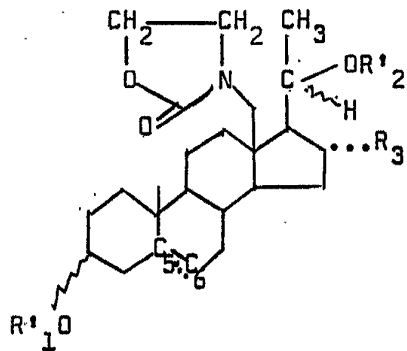


377681



en que los símbolos citados tienen los significados antes indi-
cados, en caso deseado a continuación bien con COCl_2 bien con
ésteres de ácido carbónico, después de lo cual se saponifican
los grupos alcoxycarboniloxi formados conjuntamente en posición
5 3 y/o en posición 20 en caso deseado para formar los grupos hi-
droxilo libres, y el compuesto así obtenido

10

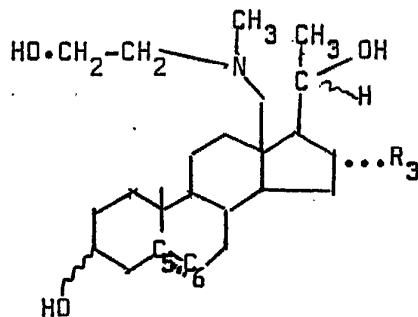


(Ib)

15

en que R'_1 y R'_2 representan hidrógeno o $-\text{OC}_2\text{H}_5$ alcoholo (alcoholo
= preferiblemente metilo o etilo) y los restantes símbolos tienen
el significado antes citado, se transforma en caso deseado - des-
pués de esterificación de un grupo 20-hidroxilo libre en Ib - por
reducción con hidruros metálicos complejos,

20



(Ic)

377681



5 en que los símbolos indicados tienen los significados arriba citados, después de lo cual en caso deseado se esterifican o eterifican finalmente grupos hidroxilo libres en los compuestos Ia, Ib o Ic, y/o se oxida el grupo hidroxilo libre en posición 3 con simultáneo desplazamiento de un doble enlace Δ^5 eventualmente presente a la posición 4,5 para formar el grupo 3-ceto, y/o se transforma la base libre I en una sal.

10 2. Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula general Ib, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general Ia.

3. Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula general Ic, se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general Ib.

15 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la rotura o apertura por reducción del anillo 18,20-epoxi en compuestos de la fórmula general II, que poseen en posición 5,6 un doble enlace carbono-carbono, se utiliza hidruro de aluminio y litio en calidad de agente de reducción.

20 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la apertura o rotura por reducción del anillo 18,20-epoxi en compuestos de la fórmula general II, en los que el enlace carbono-carbono-5,6 está saturado, se lleva a cabo en ácido acético glacial, con hidrógeno en presencia de catalizadores de platino.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el cierre de anillo de 18-(N-2'-oxo-oxazolidina) para la

377681



preparación de compuestos de la fórmula Ib se lleva a cabo por acción de fosgeno o carbonato de dietilo sobre compuestos de la fórmula Ia en presencia de una base.

5

7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula Ic se parte de compuestos de la fórmula Ib, en los cuales el grupo hidroxilo en posición 20 está presente en forma esterificada, y se reduce éste con hidruro de aluminio y litio.

10

8. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 13-AMINOMETIL-ESTEROIDES.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintitres hojas escritas a máquina por una sola cara y de sus correspondientes dibujos.

Madrid, 18 MAR 1970

CARLOS FERNÁNDEZ CADELAS
P.P.