

286992

PATENTE DE INVENCION

Le A 7029-Sp



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de guanilhidrazonas"

Solicitante:

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

Este invento se refiere a nuevas esteroide-
guanilhidrazonas, y a la preparación de las mismas.

La reacción de la amnoguanidina con las
esteroide-ketonas, que contienen solo función carbo-
nilo, se ha descrito ya (J. Barnett y C.J.O.R. Morris,

5.

11 ABR



Biochemical Journal, 40 450/1.946, y M. Pesez, J. Bartos, J. Mathieu y J. Valls, Bill, Soc. Chim. France, 1.958, 488). En estos dos casos, las ketonas reaccionadas contenían el grupo carbonilo en la posición 3 ó 17, y los productos de reacción se utilizaron para mediciones físicas. Sin embargo, no se han descrito con anterioridad productos de condensación de esteroides con más de una función carbonilo y aminoguanidina.

5.

10.

Se ha comprobado que se obtienen productos de condensación dotados de propiedades farmacéuticas valiosas, si los esteroides con más de una función carbonilo se hacen reaccionar con aminoguanidina ó sus sales. Los nuevos compuestos así formados, que

15.

pueden contener todavía funciones carbonilo libres, poseen actividad cardíaca. Además, tienen propiedades antiflogísticas y anti-reumáticas, y su actividad típica difiere considerablemente en algunos aspectos de la de los compuestos de carbonilo usados

20.

como compuestos de partida; además, tienen la ventaja, comparados con estos últimos, de ser solubles en agua en forma de sales adecuadas.

25.

Los productos de este invento pueden usarse como tales o en forma de sus sales con ácidos no tóxicos, inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de estos ácidos comprenden el ácido clorhídrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido salicílico y el ácido naftaleno-1,5-disulfónico.

30.



- La producción de nuevos compuestos de acuerdo con este invento, se realiza bien haciendo reaccionar esteroides con más de una función carbonilo, con aminoguanidina, o introduciendo escalonadamente el radical aminoguanidina. En el segundo caso, los compuestos de carbonilo se transforman bien con hidrazina en hidrazonas que luego se hacen reaccionar con cianamida, o las tiosemicarbazonas correspondientes se obtienen primeramente y luego el átomo de azufre se cambia por el grupo imino por la reacción de amoníaco de modo conocido.
- 5.
- 10.

- Los ejemplos de materiales de partida para la preparación de los nuevos compuestos de acuerdo con este invento comprenden: androst-4-en-3,17-diona, pregn-4-eno-3,20-diona, 17,21-dihidropregn-4-eno-3,11,20-triona, 11- β -17,21-trihidroxipregn-4-eno-3,20-diona, 17,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,11-20-triona, 11- β -17,21-trihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, 17,21-dihidroxipregna-4-en-3,20-diona, 11- β -17-dihidrox-6-metil-9-fluoropregna-1,4-dieno-3,20-diona, 11- β -17,21-trihidrox-9 α -fluoro-16-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y 11- β -16,17,21-tetrahidrox-9 α -fluoropregna-1,4-dieno-3,20-diona.
- 15.
- 20.

- Los ejemplos siguientes se facilitan con objeto de aclarar este invento.
- 25.

EJEMPLO 1 -

- Se disuelven 11,7 g de bicarbonato de aminoguanidina disueltos en 300 cc aproximadamente de ácido clorhídrico etanólico 1N. Se agrega una solución de 5 g de pregn-4-eno-3,20-diona en 200 cc de metanol,
- 30.



y la mezcla se agita durante 64 horas a latemperatura ambiente. El precipitado formado se separa por filtración con aspiración, y se recristaliza en agua después de la adición de algo de metanol. Rendimiento 4,5 g del dihidrocloruro de 3,20-bis-guanilhidrazona de pregn-4-eno-3,20-diona, con un punto de fusión de 298-300°C.

5.

De modo análogo pueden prepararse:

10.

a) La 3,20-bis-guanilhidrazona de 11 α -hidroxipregn-4-eno-3,20-diona. El hidrocloreuro recristalizado en etanol con adición de agua, tiene un punto de fusión de 358-359°C (descomposición).

15.

b) La 3,20-bis-guanilhidrazona de 4-cloropregn-4-eno-3,20-diona. El dihidrocloruro después de la recristalización en etanol/agua, funde a 334-336°C (descomposición).

20.

c) La 3,20-bis-guanilhidrazona de 5 α -ciano-pregnan-3,2-diona. El dihidrocloruro recristalizado en etanol/agua, funde a 350-351°C (descomposición).

25.

d) La 3,20-bis-guanilhidrazona de 17,21-dihidroxipregn-4-eno-3,11,20-triona. La sal obtenida se disocia y el dihidrocloruro se reprecipita en alcohol. La descomposición empieza a 260°C.

EJEMPLO 2 -

30.

Se disuelven en metanol 15 g de 17,21-dihidroxi-pregna-1,4-diona-3,11,20-triona y se añade una solución de 35 g de bicarbonato de amino-guanidina en unos 1000 cc de ácido clorhídrico metanólico 1N; la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente,



- durante 70 horas. Luego se neutraliza con bicarbonato sódico y se evapora en atmósfera de nitrógeno con aspiración. El residuo se disuelve en ácido acético diluido y se alcaliniza con hidróxido sódico. La base precipitada se separa por filtración, con aspiración, se lava con agua y el dihidrocloruro se precipita en etanol/éter; puede precipitarse nuevamente en metanol/éter. Rendimiento, 11,5 g de, dihidrocloruro de 3,20-bis-guanilhidrazona de 17,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,11,20-triona. Punto de fusión 300°C.
5. De modo análogo pueden prepararse:
10. a) La 3,20-bis-guanilhidrazona de 11- β -17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. El dihidrocloruro funde a 234-236°C.
15. b) La bis-guanilhidrazona de 2-formal-17 α -metil-androst-4-eno-17-ol-3-ona. El dihidrocloruro cristaliza en metanol/acetona con una mol de metanol (punto de fusión 196-200°C (descomposición)).
- EJEMPLO 3 -
20. Una solución de 3 g de 17-hidroxiprogesterona en metanol, se mezcla con una solución de 35 g de bicarbonato de aminoguanidina en ácido clorhídrico metanólico de pH 2, y se agita a la temperatura ambiente durante 70 horas. El precipitado que se forma se separa, se neutraliza con bicarbonato sódico sólido y se evapora se queda en atmósfera de nitrógeno. El residuo así como el material anteriormente separado, se combinan y recristalizan en etanol acuoso. Se obtienen 3,4 g de la 3,20-bis-guanilhidrazona de 17-hidroxi-pregna-4-eno-3,20-diona de punto de fusión 317-318°C.
- 25.
- 30.



De modo análogo pueden prepararse:

a) la 3,17-bis-guanilhidrazona de androst-4-eno-3,17-diona, cuyo dihidrocloruro empieza a fundir a 260°C.

5.

b) la 3,20-bis-guanilhidrazona de 3,20-pregnen-diona, cuyo dihidrocloruro funde a 330-333°C.

c) la bis-guanilhidrazona de 2-formil-testosterona. El dihidrocloruro cristaliza en metanol, con una molécula de metanol de cristalización (punto de fusión 228-230°C).

10.

EJEMPLO 4 -

A una solución de 1 g de bicarbonato de aminoguanidina en HCl metanólico (pH=2) se agrega la solución de 1,1 g de 4-cloroandrost-4-eno-3,17-dion en metanol y se deja reposar durante 3 días a temperatura de ambiente bajo N₂. Después se introduce y agita la mezcla de reacción en un litro de éter, la precipitación obtenida se aspira, se hierve con acetona y se recristaliza de alcohol/acetona.

15.

1 g de dihidrocloruro de la 4-cloroandrost-4-eno-3,17-bisguanil-hidrazona.

P.F. 249-251° (descomposición).

En forma análoga se obtienen:

El dihidrocloruro de la androstano-3,17-bisguanil-hidrazona,

25.

P.F. 288-290° (descomposición).

El dihidrocloruro de la 5- α -cianoandrostano-3,17-bisguanil-hidrazona

P.F. 270-272° (descomposición).

30.

El dihidrocloruro de la androsta-1,4-dieno-

286992

11 APR



3,17-bisguanil-hidrazona,

P.F. 288-290² (descomposición).

El dihidrocloruro de la 6- β -hidroxipregna-4,14-dieno-3,20-bisguanil-hidrazona,

5. P.F. 252-254² (descomposición).

El dihidrocloruro de la 9 α -fluoropregna-1,4-dieno-11 β ,16 α -17 α ,21-tetrol-3,20-bisguanil-hidrazona, P.F. 235-237² (descomposición).

10. El dihidrocloruro de la 9 α -fluoro-16 α -metilpregna-1,4-dieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-bisguanil-hidrazona, P.F. 253-255², (descomposición).

El dihidrocloruro de la androst-4-en-11-en-3,17-bisguanil-hidrazona,

P.F. 279-281², (descomposición).

15. El dihidrocloruro de la preña-5-eno-3 β -ol-7,20-bisguanil-hidrazona,

P.F. 263-265², (descomposición).

El dihidrocloruro de la 19-nor-androst-4-eno-3,17-bisguanil-hidrazona,

20. P.F. 258-260²C (descomposición),

El dihidrocloruro de la preña-3,5-dieno-7,20-bisguanil-hidrazona,

P.F. 268² (descomposición).

25. El trihidrocloruro de la pregnano-3,6,20-trisguanil-hidrazona,

P.F. 257² (descomposición).

EJEMPLO 5 -

30. 2,2 g de 3-(1-pirrolidino)-pregna-3,5-dieno-20-on se disuelven calentando en 200 ml de etanol absoluto y se mezcla con una solución de 0,9 g de



5. bicarbonato de aminoguanidina en HCl metanólico de pH=2. Se deja reposar durante 12 horas a temperatura de ambiente, se introduce y agita en 1 litro de éter, se aspiran los copos precipitados y se cristaliza de metanol bajo adición de acetona.

2 g de dihidrocloruro de la 3-(1-pirrolidino)-pregna-3,5-dieno-20-guanil-hidrazona. P.F. 263-265° (descomposición).

10. 1 g de esta sal se disuelve en agua, la solución se alcaliniza con sosa cáustica diluída y se agita durante 2 horas a temperatura de ambiente. La precipitación se aspira, se lava neutro con agua y se recristaliza en alcohol.

15. 0,5 g de pregn-4-eno-3-on-20-guanil-hidrazona,

P.F. 246-248° (descomposición).

EJEMPLO 6 -

20. 2,86 g de androst-4-eno-3,17-dion se vierten a una solución de 0,78 g de potasio en 30 ml de butanol terciario. Se agita durante una hora bajo N₂ y enfriando se gotean 2,68 ml de nitrito i-amílico. La mezcla de reacción se agita aún durante 12 horas a temperatura de ambiente, se diluye con agua y se agita algunas veces con éter. La fase acuosa se filtra sobre carbón animal y se acidifica con ácido acético diluído. Los copos precipitados se separan, se lavan para eliminar ácido, con agua y se recristalizan de metanol.

25. 30. 0,8 g de dinitroso-androst-4-eno-3,17-dion.



P.F. 222-224^o (descomposición).

Se disuelven 0,5 g de bicarbonato de aminoguanidina en HCl metanólico hasta alcanzar un pH=2. Se agrega una solución de 0,5 g de dinitroso-androst-4-eno-3,17-dion en metanol y la solución de reacción se deja reposar 3 días a temperatura de ambiente bajo N₂. Después se introduce y agita en 1 litro de éter se aspira la precipitación, se hierve con acetona y se recristaliza en alcohol/acetona.

5.

10.

0,5 g de dihidrocloruro de la dinitroso-androst-4-eno-3,17-bisguanil-hidrazona,

P.F. 180-183^o (descomposición).

EJEMPLO 7 -

A una solución de 0,78 g de potasio en 30 ml de butanol terciario se agregan 3,14 g de pregn-4-eno-3,20-dion y se agita durante 1 hora bajo N₂. Después, y enfriando, se gotean 2,68 ml de nitrito i-amílico y se agita aún durante 12 horas a temperatura de ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se agita varias veces con éter. La fase acuosa se filtra sobre carbón animal y se acidifica con ácido acético diluido. Los copos precipitados se separan, se lavan, libres de ácido, con agua y se recristaliza en metanol.

15.

20.

25.

1 g de dinitroso-pregn-4-eno-3,20-dion.

P.F. 208-210^o, (descomposición).

1 g de bicarbonato de aminoguanidina se disuelve en HCl metanólico (pH=2) y se mezcla con una solución de 1 g de dinitroso-pregn-4-eno-3,20-dion.

30.

La solución de reacción se deja reposar durante 3 días



bajo N_2 a temperatura de ambiente, se neutraliza con bicarbonato sódico, el disolvente se destila, el residuo se lava con poca agua, la precipitación restante se aspira y se recristaliza en alcohol bajo adición de éter.

1 g de dihidrocloruro de la dinitroso-pregn-4-eno-3,20-bisguanil-hidrazona.

P.F. 260-264^o, (descomposición).

EJEMPLO 8 -

16. 3 g de bicarbonato de aminoguanidina se disuelven en ácido clorhídrico metanólico hasta alcanzar un valor pH=2. A esto se vierte la solución de 3,2 g de pregn-4-eno-21-ol-3,20-dion en 100 ml de metanol y se agita durante 3 días a temperatura de ambiente.

15. La precipitación obtenida se aspira y se recristaliza de metanol bajo adición de algo de agua.

3 g de dihidrocloruro de la pregn-4-eno-21-ol-3,20-bisguanil-hidrazona.

P.F. 284-286^o (descomposición),

20. En forma análogo se obtiene del

17,21-dihidroxi-pregn-4-eno-3,20-dion el dihidrocloruro de la 3,20-bis-guanil-hidrazona del punto de fusión 290-292^o y del 16,17 epoxi-pregn-4-eno-3,20-dion el dihidrocloruro de la 3,20-bisguanil-hidrazona del 16,17-dihidroxi-pregn-4-eno-3,20-dion.

25. P.F. 284-287^o.

N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposicio-

-11- 286992



nes anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención per 20 años en España: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE GUANILHIDRAZONAS"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 10. 1^a - Procedimiento de obtención de guanilhidrazonas, caracterizado porque un esteroide que contiene más de una función carbonilo se condensa con aminoguanidina ó con una sal de la misma.

15. 2^a - Procedimiento de obtención de guanilhidrazonas, caracterizado porque un esteroide que contiene más de una función carbonilo se convierte en la tio semi carbazona correspondiente que, a su vez, se hace reaccionar con amoniaco.

20. 3^a - Procedimiento de obtención de guanilhidrazonas, caracterizado porque un esteroide que contiene más de una función carbonilo se convierte en la hidrazona correspondiente que, a su vez, se hace reaccionar con cianamida.

25. 4^a - Procedimiento de obtención de guanilhidrazonas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina per una sola cara.

Madrid, 11 ABR 1963

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ