



298145

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, CONTENIENDO NITROGENO", a favor de la firma alemana E. MERCK Aktiengesellschaft, domiciliada en DARMSTADT (Alemania.)

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

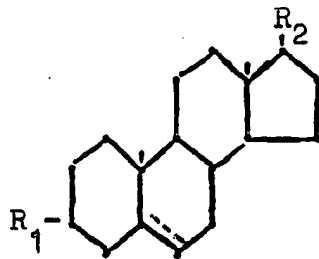
Se ha encontrado, que derivados de colesterina determinados conteniendo nitrógeno, en los que están reemplazados en posición 17, uno o dos átomos de carbono de la cadena lateral mediante nitrógeno o mediante oxígeno y nitrógeno, inhiben la síntesis fisiológica de la colesterina. Por eso, estos compuestos son adecuados para el tratamiento de la hipercolesterinemia en la medicina humana. Además, los nuevos compuestos se caracterizan por su buena tolerancia.

10. El objeto de la invención es un procedimiento

298145



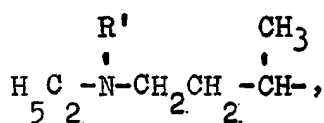
para la preparación de derivados de colesteroína saturados o insaturados en posición 5,6, de la fórmula



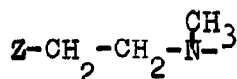
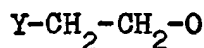
así como de sus sales de adición de ácido, en donde

- 5.  $R_1$  significa un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo O-acilo que contiene de uno a 18 átomos de carbono, o un grupo O-alkilo que contiene de uno a cuatro átomos de carbono,
- 10.  $R_2$  significa una cadena lateral de colesteroína o 24-nor-colesteroína, que contiene un grupo  $R'$ -amino en lugar de un grupo  $CH_2$  o bien un átomo N en lugar de un grupo CH, o una cadena lateral de 24- $R'$ -27-nor-colesteroína, que contiene en posición 22 o bien 23 un grupo  $R'$ -amino en lugar del grupo  $CH_2$ , o un grupo
- 15.

= 3 =



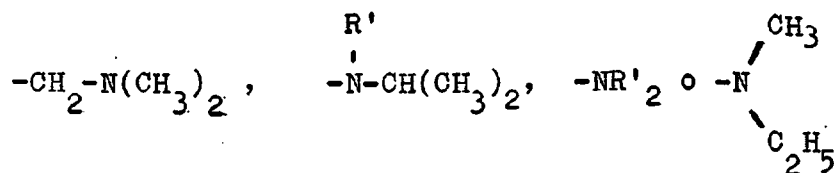
298145



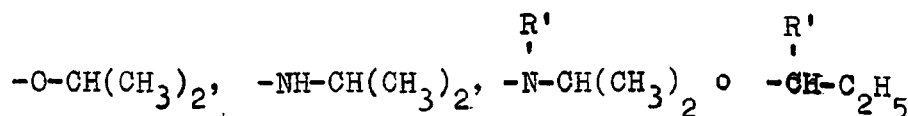
o la cadena lateral 22-oxa-25-aza-colesterina,

R' significa metilo o etilo,

Y significa



Z significa



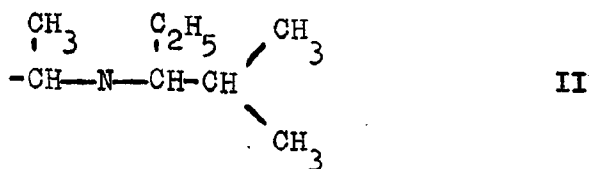
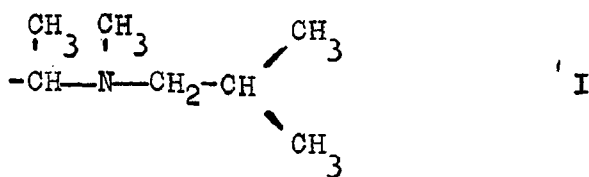
5. que consiste en que, según un procedimiento usual de alquilación, se introduce en una amina secundaria, que se diferencia de la amina terciaria de la fórmula arriba señalada en que posee un átomo de hidrógeno en lugar de uno de los radicales enlazados con el átomo de nitrógeno terciario, el radical todavía ausente
10. (eventualmente tras bloqueo intermedio de un grupo hidroxilo situado en posición 3 del radical esteroide), o porque en el radical R<sub>2</sub> de un esteroide de la fórmula



4 8145

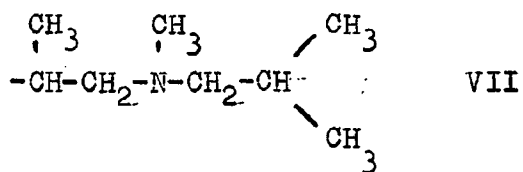
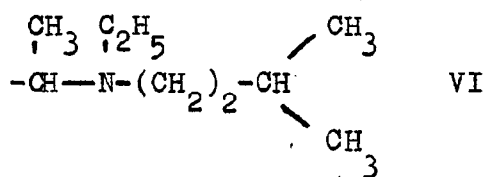
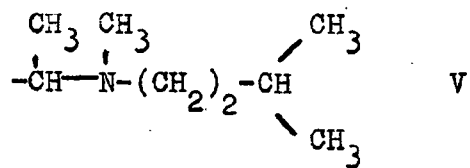
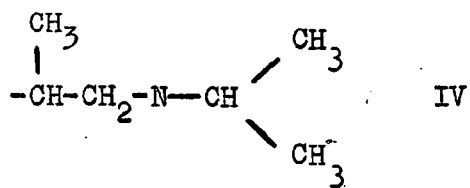
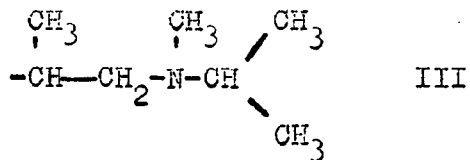
- arriba citada se transforma en un grupo metileno según procedimiento usual de hidrogenación, un grupo carbonilo o tio-carbonilo situado en vecindad de un átomo de nitrógeno allí contenido y porque en un esteroide así obtenido se transforma, según un procedimiento de acilación usual, un grupo hidroxilo alterado funcionalmente situado en posición 3 en un grupo O-acilo con uno a 18 átomos de carbono y/o se sustituye según un procedimiento de cloración usual, mediante un átomo de cloro, y/o se transforma, según un procedimiento de alquilación conocido, en un grupo O-alkilo con 1 a 4 átomos de carbono, y/o porque se hidrogena eventualmente, según un procedimiento de por sí conocido un doble enlace existente en posición 5,6 de un esteroide así obtenido, así como se transforma eventualmente un esteroide conteniendo nitrógeno así preparado, en una sal de adición de ácido.

Por razones de claridad se representan a continuación los grupos posibles para el radical R<sub>2</sub>:

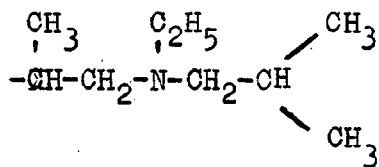




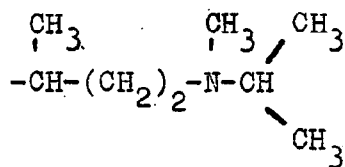
298145



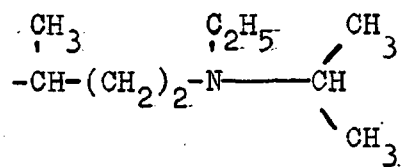
298145



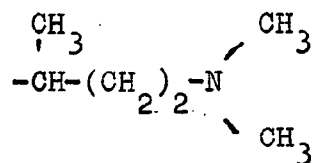
VIII



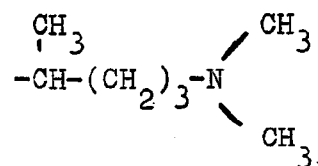
IX



X



XI



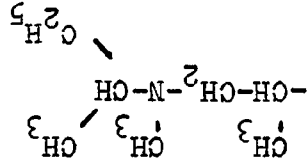
XII



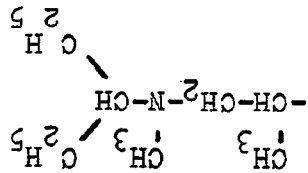




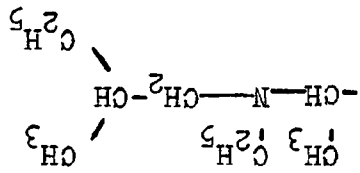
IIXXX



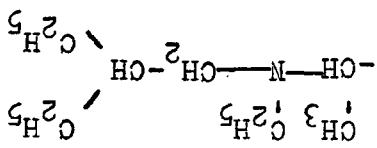
IXXX



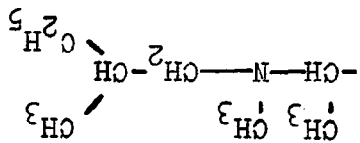
XXX



XIXX

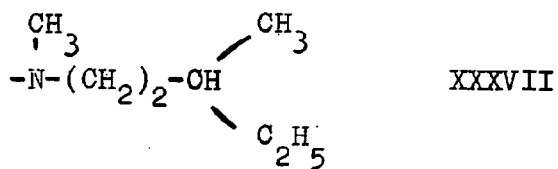
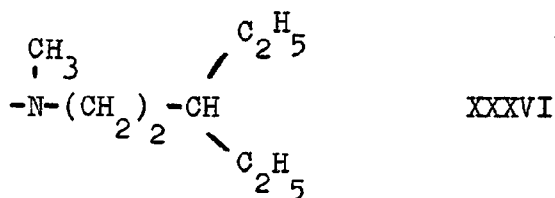
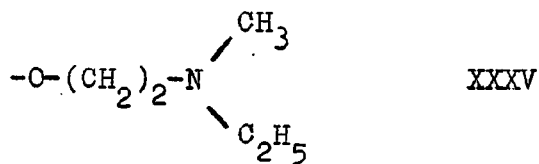
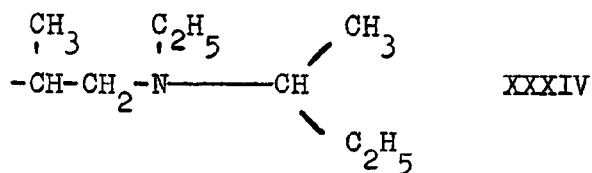
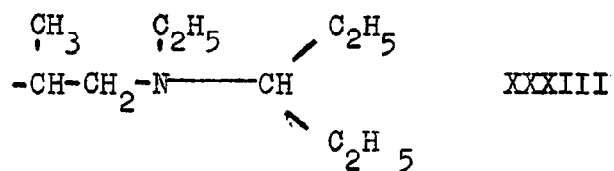


IIIXXX



1871

288145





298145

En consecuencia, se obtienen según la invención los siguientes compuestos (Nomenclatura según "Elsevier's Encyclopaedia of organic Chemistry", Elsevier-Verlag, 1954, vol. 14 S, pág. 1355 S):

- 5. la N-metil-22-aza-24-nor-colesterina,
- la N-etil-22-aza-24-nor-colesterina,
- la N-metil-23-aza-24-nor-colesterina,
- la N-etil-23-aza-24-nor-colesterina,
- la N-metil-22-aza-colesterina,
- la N-etil-22-aza-colesterina,
- 10. la N-metil-23-aza-colesterina,
- la N-etil-23-aza-colesterina,
- la N-metil-24-aza-colesterina,
- la N-etil-24-aza-colesterina,
- la 24-nor-25-aza-colesterina,
- 15. la 25-aza-colesterina,
- la N-metil-24-aza-27-nor-colesterina,
- la N-etil-24-aza-27-nor-colesterina,
- la 22-oxa-25-aza-colesterina,
- la 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colesterina,
- 20. la N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-24-aza-colesterina,
- la N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina,
- la N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina,
- la 20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina,
- la 20-aza-24-nor-colesterina,
- 25. la 20-aza-colesterina,
- la 20-24-bisaza-colesterina,
- la 20,24-bisaza-24-metil-colesterina,
- la 20,24-bisaza-24-etil-colesterina,
- 30. la 20-aza-24-oxa-colesterina,



298145

- la N-metil-22-aza-24-etil-27-nor-colesterina,
- la 22-aza-22,24-dimetil-27-nor-colesterina,
- la 22-aza-22,24-dietyl-27-nor-colesterina,
- la N-etil-22-aza-24-metil-27-nor-colesterina,
- 5. la N-metil-23-aza-24-etil-27-nor-colesterina,
- la 23-aza-23,24-dimetil-27-nor-colesterina,
- la 23-aza-23,24-dietyl-27-nor-colesterina,
- la N-etil-23-aza-24-metil-27-nor-colesterina,
- la N-metil-20-oxa-24<sup>aza</sup>/~~21~~,27-bisnor-colesterina,
- 10. la 20-aza-24-etil-27-nor-colesterina,
- la 20-aza-24-metil-27-nor-colesterina,
- el N-metil-22-aza-24-nor-colestanol,
- el N-etil-22-aza-24-nor-colestanol,
- el N-metil-23-aza-24-nor-colestanol,
- 15. el N-etil-23-aza-24-nor-colestanol,
- el N-metil-22-aza-colestanol,
- el N-etil-22-aza-colestanol,
- el N-metil-23-aza-colestanol,
- el N-etil-23-aza-colestanol,
- 20. el N-metil-24-aza-colestanol,
- el N-etil-24-aza-colestanol,
- el 24-nor-25-aza-colestanol,
- el 25-aza-colestanol,
- el N-metil-24-aza-27-nor-colestanol,
- 25. el N-etil-24-aza-27-nor-colestanol,
- el 22-oxa-25-aza-colestanol,
- el 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colestanol,
- el N-etil-20-oxa-21,27-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,

8145



- el 20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol,
- el 20-aza-24-nor-colestanol,
- el 20-aza-colestanol,
- el 20,24-bisaza-colestanol,
- 5. el 20,24-bisaza-24-metil-colestanol,
- el 20,24-bisaza-24-etil-colestanol,
- el 20-aza-24-oxa-colestanol,
- el N-metil-22-aza-24-etil-27-nor-colestanol,
- el 22-aza-22,24-dimetil-27-nor-colestanol,
- 10. el 22-aza-22,24-dietil-27-nor-colestanol,
- el N-etil-22-aza-24-metil-27-nor-colestanol,
- el N-metil-23-aza-24-etil-27-nor-colestanol,
- el 23-aza-23,24-dimetil-27-nor-colestanol,
- el 23-aza-23,24-dietil-27-nor-colestanol,
- 15. el N-etil-23-aza-24-metil-27-nor-colestanol,
- el N-metil-20-oxa-24-aza-21,27-bisnor-colestanol,
- el 20-aza-24-etil-27-nor-colestanol,
- el 20-aza-24-metil-27-nor-colestanol,
  
- 20. así como los derivados esterificados en posición 3 de  
estos derivados de colessterina y de colestanol, esto  
es los formiatos,  
los acetatos,  
los propionatos  
los n-butiratos,  
25. los isobutiratos,  
los n-valerianatos,  
los iso-valerianatos,  
los trimetilacetatos,  
los capronatos,  
30. los carbonatos ciclopentílicos,

298145



5. los onantatos,  
los caprilatos,  
los pelargonatos,  
los caprinatos,  
los laurinos,  
los miristinos,  
los palmitatos,  
los estearatos,  
los undecilenatos,  
10. los oleatos,  
los acetatos ciclopentílicos,  
los propionatos ciclopentílicos,  
los acetatos ciclohexílicos,  
los propionatos ciclohexílicos,  
15. los benzoatos,  
los benzoatos sustituidos,  
los acetatos fenílicos,  
los propionatos fenílicos, y  
los nicotinos,  
20. y los derivados correspondientes 3-metoxi-, 3-etoxi-,  
3-n-propoxi-, 3-iso-propoxi-, 3-n-nbutoxi-, 3-iso-butoxi-,  
3-sec.butoxi, y 3-tercibutoxi-colesterina o bien -coles-  
tanol; además  
25. el 3-cloro-N-metil-22-aza-24-nor-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-22-aza-24-nor-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-23-aza-24-nor-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-23-aza-24-nor-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-22-aza-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-22-aza-colestano,  
30. el 3-cloro-N-metil-23-aza-colestano,



298145

- el 3-cloro-N-etil-23-aza-colestano,
- el 3-cloro-N-metil-24-aza-colestano,
- el 3-cloro-N-etil-24-aza-colestano,
- el 3-cloro-24-nor-25-aza-colestano,
- 5. el 3-cloro-25-aza-colestano,
- el 3-cloro-N-metil-24-aza-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-N-etil-24-aza-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-22-oxa-25-aza-colestano,
- el 3-cloro-20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colestano,
- 10. el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-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-20-oxa-21-nor-25-aza-colestano,
- el 3-cloro-20-aza-24-nor-colestano,
- 15. el 3-cloro-20-aza-colestano,
- el 3-cloro-20,24-bisaza-colestano,
- el 3-cloro-20,24-bisaza-24-metil-colestano,
- el 3-cloro-20,24-bisaza-24-etil-colestano,
- el 3-cloro-20-aza-24-oxa-colestano,
- 20. el 3-cloro-N-metil-22-aza-24-etil-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-22-aza-22,24-dimetil-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-22-aza-22,24-dietil-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-N-etil-22-aza-24-metil-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-N-metil-23-aza-24-etil-27-nor-colestano,
- 25. el 3-cloro-23-aza-23,24-dimetil-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-23-aza-23,24-dietil-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-N-etil-23-aza-24-metil-27-nor-colestano,
- el 3-cloro-N-metil-20-oxa-24<sup>aza</sup>21,27-bisnor-colestano,
- el 3-cloro-20-aza-24-etil-27-nor-colestano,
- 30. el 3-cloro-20-aza-24-metil-27-nor-colestano,



298145

el 3-cloro-N-etil-23-aza-24-metil-27-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-20-oxa-24-21,27-bisnor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20-aza-24-etil-27-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20-aza-24-metil-27-nor-5-dehidro-colestano,

5. Como se citó preliminarmente, todas las aminas terciarias de la fórmula arriba señalada pueden prepararse de las aminas secundarias de base, al introducir, según un procedimiento de alquilación en sí usual, el radical todavía ausente -eventualmente tras bloqueo intermedio de un grupo hidroxilo situado en posición 3
10. del radical de esteroide-. Por ejemplo se pueden obtener los compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo III, IV, IX, X, XVIII, XIX y XXIII a XXV mediante tratamiento de los 23 o bien 24-aza-esteroides secundarios de base con un haluro isopropílico.
15. Compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo I, III, V, VI, IX, XI a XIII, XV, XVI, XVIII, XX a XXVIII, XXXI y XXXII, así como XXXV a XXXVII, pueden obtenerse mediante metilación de los 20-, 22-, 23-, 24- o bien 25-aza-esteroides secundarios de base. Análogamente se pueden preparar mediante etilación los compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo II, IV, VI, VIII, X, XIII, XIV, XVII, XIX, XXV, XXIX, XXX y XXXIII a XXXV a partir de los 22-,
20. 23- y 24-aza-esteroides secundarios de base. Los compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo I, II, VII y VIII pueden obtenerse al alkilar los 22- o bien 23-aza-esteroides secundarios de base con un haluro isobutílico. Son análogamente accesibles los esteroides con una cadena lateral  $R_2$  del tipo
25. V, VI y XXI a partir de los 20- o bien 22-aza-esteroides secundarios de base, mediante tratamiento con un haluro isoamílico.
- 30.



298145

- el 3-cloro-N-metil-22-aza-24-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-22-aza-24-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-23-aza-24-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-23-aza-24-nor-5-dehidro-colestano,  
5. el 3-cloro-N-metil-22-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-22-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-23-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-23-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-24-aza-5-dehidro-colestano,  
10. el 3-cloro-N-etil-24-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-24-nor-25-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-25-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-24-aza-27-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-24-aza-27-nor-5-dehidro-colestano,  
15. el 3-cloro-22-oxa-25-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-24-aza-5-dehidro-colestano,  
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,  
20. el 3-cloro-20-oxa-21-nor-25-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20-aza-24-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20-aza-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20,24-bisaza-24-metil-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-20,24-bisaza-24-etil-5-dehidro-colestano,  
25. el 3-cloro-20-aza-24-oxa-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-metil-22-aza-24-etil-27-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-22-aza-22,24-dimetil-27-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-22-aza-22,24-dietil-27-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-N-etil-22-aza-24-metil-27-nor-5-dehidro-coles-  
tano,  
30. el 3-cloro-N-metil-23-aza-24-etil-27-nor-5-dehidro-colestano,  
el 3-cloro-23-aza-23,24-dimetil-27-nor-5-dehidro-colestano,

258145



Compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo XXII son accesibles mediante reacción de los 20-aza-esteroides secundarios correspondientes con haluro isohexílico. Los 20-aza-esteroides terciarios con una cadena lateral

5.  $R_2$  del tipo XXIV a XXVI pueden prepararse mediante tratamiento de los 20-aza-esteroides secundarios de base con un haluro beta-(N-metil-N-isopropil-amino)-etilico o beta-(N-etil-N-isopropil-amino)-etilico o bien beta-(isopropoxi)-etilico. Compuestos con una cadena lateral
10.  $R_2$  del tipo XXVII a XXX son obtenibles mediante tratamiento de los 22-aza-esteroides secundarios de base con un haluro beta-etil-n-butílico o beta-metil-n-butílico. Las aminas de esteroide terciarias con una cadena lateral
15.  $R_2$  del tipo XXXI a XXXIV son obtenibles mediante reacción de los 23-aza-esteroides secundarios de base con un haluro alfa-etil-n-propílico o bien sec.butílico. Los aminoesteroides XXXVI y XXXVII pueden prepararse mediante reacción del 20-aza-esteroide secundario correspondiente con haluro gamma-etil- o bien gamma-metil-n-pentílico. También se
20. puede partir, para la preparación de las aminas de esteroide terciarias deseadas de las aminas alifáticas secundarias correspondientes, y éstas alquilarse con un haluro de esteroide adecuado. Los compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo XI, XII, XV, XVI y XX pueden obtenerse
25. por ejemplo, a partir de la dimetilamina y de los haluros de 23- o bien 24-esteroides correspondientes. Análogamente son obtenibles los esteroides con cadena lateral  $R_2$  del tipo XIV y XVII mediante reacción de dietilamina con un haluro de 23-esteroide correspondiente. Son obtenibles en
30. forma análoga, compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo



298145

III, IV, IX, X, XIII, XIX y XXXV mediante tratamiento de los haluros de 22- o bien 23-esteroides correspondientes de base con N-isopropil-N-metil-amina o N-isopropil-N-etil-amina o bien N-metil-N-etilamina. Compuestos con una cadena lateral R<sub>2</sub> del tipo I, II, V, VI, VII y VIII son accesibles de los haluros de 20- o bien 22-esteroides de base con N-metil-N-isobutil-amina, N-etil-N-isobutil-amina, N-metil-N-isoamil-amina o bien N-etil-N-isoamil-amina.

5.

Los compuestos con una cadena lateral R<sub>2</sub> del tipo XXI a XXVI, así como XXXVI y XXXVII son obtenibles mediante reacción de los haluros de 17-esteroide de base con N-metil-N-isoamil-amina, N-metil-N-isohexilamina, N-metil-N-(beta-isopropil-amino)-etil-amina, N-metil-N-beta-(N'-metil-N'-isopropil-amino)-etil-amina, N-metil-N-beta-(N'-etil-N'-isopropilamino)-etil-amina,

10.

N-metil-N-beta-(isopropil-etil)-amina, N-metil-N-(gamma-etil-n-pentil)-amina o bien N-metil-N-(gamma-metil-n-pentil)-amina. Aminas de esteroide terciarias con una cadena lateral R<sub>2</sub> del tipo XXVII a XXXIV pueden prepararse mediante tratamiento de los haluros de 20-esteroide o bien 22-esteroide correspondientes con haluro de N-metil- o N-etil-N-(beta-etil-n-butilo) o bien con haluro de N-metil- o N-etil-N-(beta-metil-n-butilo) o bien con haluro de N-metil- o N-etil-N-(alfa-etil-n-propilo) o bien con haluro de N-metil- o N-etil-N-sec.butilo. Como haluro orgánicos, para las alquilaciones de la clase descrita se utilizan especialmente los bromuros, cloruros y yoduros.

15.

20.

25.

La amina secundaria se utiliza convenientemente en exceso. Para la captación del hidrácido formado se puede adicionar una base fuerte, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico o también sales de

30.



298145

- plata, como hidruros alcalinos o amidas alcalinas. Son también adecuados como agentes de condensación, sales neutras y amónicas, como bromuro lítico, bromuro sódico, nitrato sódico, cloruro amónico, nitrato cálcico, nitrato de estroncio o sales de cobre. En caso de que se haya colocado, como haluro orgánico un bromuro o cloruro, se puede acelerar la reacción mediante adición de yoduro sódico o potásico, ya que el yoduro orgánico correspondiente formado intermediariamente en este caso reacciona más rápidamente que los bromuros o cloruros correspondientes. Como disolvente, para una alquilación tal, se pueden utilizar, por ejemplo benceno, toluol, éter de petróleo, acetona o alcohol. En casos particulares, también se puede trabajar sin disolventes. Las temperaturas reaccionales requeridas se hallan entre  $-30$  y  $+160^{\circ}\text{C}$ .
- En caso de que para la alquilación se utilice, como componente de reacción, un éster capaz de reaccionar, por ejemplo un haluro o un éster p-toluolsulfónico de un alcohol-esteroide, es de observar como particularidad, que en el átomo C de esteroide, que lleva el grupo capaz de reacción, se produce junto con la reacción la inversión de Walden. Por esto se parte para la preparación de los 20-aza-compuestos de los ésteres capaces de reacción del 17alfa-hidroxiesteroide correspondiente.
- También se puede realizar la alquilación de forma que una amina de esteroide secundaria o bien isoalkilamina secundaria correspondiente se hace reaccionar con un compuesto carbonilo apropiado en presencia de un catalizador de hidrogenación. Se trabaja ventajosamente de forma.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



2,98145

que la amina secundaria correspondiente y el compuesto carbonilo se disuelven en un disolvente adecuado y luego se adiciona el catalizador de hidrogenación. Como disolvente para esta reacción, son especialmente adecuados los alcoholes alifáticos inferiores, como por ejemplo metanol y etanol.

5.

Según esta reacción se pueden preparar, por ejemplo los compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo III, IV, IX, X, XVIII, XIX, XXIII, XIV y XV a partir de las aminas secundarias de base mediante tratamiento con hidrógeno y acetona. Análogamente son accesibles las aminas terciarias con una cadena lateral  $R_2$  del tipo I, II, VII y VIII a partir de las aminas secundarias de base mediante tratamiento con hidrógeno y aldehído isobutílico.

10.

15.

Los compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo V, VI, y XXI son obtenibles por ejemplo, a partir de las aminas de esteroide secundarias de base, mediante tratamiento con aldehído isoamílico e hidrógeno. Compuestos con una cadena lateral  $R_2$  del tipo XXVII a XXX así como XXXVI y XXXVII pueden obtenerse mediante tratamiento con las aminas de esteroide secundarias de base con hidrógeno y aldehído alfa-metil- o alfa-etil-n-butírico o bien aldehído beta-metil- o beta-etil-n-valérico. Son obtenibles análogamente las aminas de esteroide terciarias con una cadena lateral  $R_2$  de los tipos XXXI a XXXIV, mediante reacción de las aminas de esteroide secundarias de base, con metil-etil-cetona o dietil-cetona. En principio esta clase de alquilación se puede realizar en todas aquellas variaciones, que se describen previamente para la alquilación

25.

30.

"normal", en donde sin embargo se puede utilizar en lugar

258145



del haluro orgánico nombrado, el compuesto carbonilo correspondiente.

Otro procedimiento de alquilación especial utilizable para la preparación de las aminas terciarias deseadas con-

5. siste en que las aminas de esteroide secundarias o bien aminas alquílicas secundarias correspondientes se hacen reaccionar con ésteres adecuados capaces de reacción. Como componentes de reacción pueden entrar en consideración, por lo tanto, no solamente los haluros de la clase citada al principio, que muestran no solamente los ésteres especiales (a saber con hidrácido) de los alcoholes de base correspondientes, sino también otros ésteres capaces de reacción, como por ejemplo los del ácido sulfuroso, del ácido fosforoso, del ácido ortofosfórico, de los ácidos alquil- o bien arilsulfónicos, del ácido sulfúrico o también del ácido 2,4-dinitrobencensulfónico (véase para ello Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1857, tomo XI/1, de las páginas 109 a 111).

10. En principio pueden utilizarse para la preparación de las aminas terciarias deseadas que la fórmula citada anteriormente, todas aquellos, procedimientos de alquilación, que se describen, por ejemplo en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1957, tomo XI/1 de la página 108 a 112 y 612 a 639.

15. Las aminas terciarias de esteroide de la fórmula señalada al principio, pueden obtenerse, según la invención, asimismo de tales esteroides de partida mediante tratamiento con agentes hidrogenantes, que contienen en el radical  $R_2$  en la vecindad a un átomo de

20.  
25.  
30.



258145

nitrógeno allí situado, un grupo carbonilo o tiocarbonilo.

La transformación de uno de tales grupos carbonilo o bien tiocarbonilo en un grupo metileno se puede efectuar, por ejemplo con tetrahidrídicoaluminato de litio o con una mezcla de trifluoruro de boro y tetrahidrídicoaluminato de litio.

5. Son adecuados, como disolventes, por ejemplo éteres, como tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter de dietilglicol, o éter dibutílico, eventualmente en presencia de piridina .  
10. seca como intermediario de solución. La hidrogenación también se puede efectuar en presencia de catalizadores adecuados, como óxido de platino, níquel Raney, cobalto Raney, o sulfuro de níquel/sulfuro de molibdano. En este caso son adecuados, como disolventes, por ejemplo, dioxano, alcohol, o ácido acético glacal.

15. El grupo carbonilo también se puede presentar en forma encubierta, por ejemplo como grupo de cloruro imídico. Un grupo de cloruro imídico tal se puede transformar asimismo catalíticamente, por ejemplo en presencia de paladio o paladio/carbonato de bario, como catalizador, en un grupo metileno. Para la reducción de las amidas de ácido carboxílico o tiocarboxílico citadas para llegar a las aminas terciarias deseadas, pueden utilizarse en principio todos aquellos métodos, que se describen en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1957, tomo XI/1, página 574 a 600.

20. Los esteroides utilizados como material de partida, pueden poseer en posición 3 o un átomo de cloro o un grupo hidroxilo libre o alterado funcionalmente. El grupo hidroxilo puede presentarse por ejemplo como grupo éster  
25. o como grupo éter fácilmente desdoblable (grupo éter de  
30.



2,981,45

la clase acetal), por ejemplo como grupo tetrahidroisopir-  
niléter o como grupo alfa-etoxietiléter. Si el esteroide  
de partida contiene un doble enlace 5,6, se puede pre-  
sentar éste, junto con un grupo hidroxilo situado en posi-  
ción 3 como una agrupación i-esteroide. También se puede  
5. utilizar como material de partida un 3alfa,5alfa-ciclo-  
-6-ol-esteroide, en el que puede asimismo esterificarse  
o eterificarse el grupo hidroxilo en posición 6.

10. En un esteroide obtenido según la invención,  
que posee en posición 3 un grupo hidroxilo alterado  
funcionalmente, puede este último ponerse en libertad  
de forma usual. La eliminación del grupo bloqueado  
se realiza mediante hidrólisis usual, que en caso  
de que se trate de un grupo éster se realiza alcalina  
15. o ácidamente y en caso de que se trate de un grupo  
éter o grupo i-esteroide se realiza por lo general  
solamente en forma ácida. Para la hidrólisis alcalina  
son adecuados como agentes de hidrolización, en espe-  
cial hidróxidos alcalinos. Para la hidrólisis ácida,  
20. son utilizables como agentes de hidrolización, ven-  
tajosamente ácidos minerales alcohólicos o acuosos-  
-alcohólicos.

25. Un grupo hidroxilo alterado funcionalmente,  
puesto en libertad o bien existente en posición 3  
en las aminas de esteroide terciarias obtenidas, puede  
transformarse, según la invención y según un procedi-  
miento de acilación usual, en un grupo O-acilo con  
1 a 18 átomos de carbono. Para la esterificación son  
en especial adecuados los haluros y anhídridos de  
30. los ácidos indicados a continuación o bien estos mis-

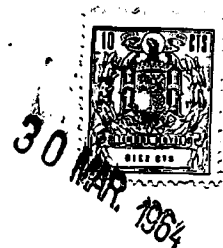


298145

mos ácidos:

- el ácido fórmico,
- el ácido acético,
- el ácido propiónico,
- 5. el ácido n-butírico,
- el ácido iso-butírico,
- el ácido n-valeriánico,
- el ácido iso-valeriánico,
- el ácido trimetilacético,
- 10. el ácido caprónico,
- el ácido ciclopentilcarboxílico,
- el ácido onántico,
- el ácido caprílico,
- el ácido pelargónico,
- 15. el ácido caprínico,
- el ácido láurico,
- el ácido mirístico,
- el ácido palmítico,
- el ácido esteárico,
- 20. el ácido undecílico,
- el ácido oleico,
- el ácido ciclopentilacético,
- el ácido ciclopentilpropiónico,
- el ácido ciclohexilacético,
- 25. el ácido ciclohexilpropiónico,
- el ácido benzoico,
- el ácido benzoico sustituido,
- el ácido fenilacético,
- el ácido fenilpropiónico, y
- 30. el ácido nicotínico.

298145



- Según la invención, se puede sustituir según un procedimiento de cloración usual, mediante un átomo de cloro, un grupo hidroxilo existente libre o alterado funcionalmente en posición 3 en las aminas terciarias obtenidas de la fórmula citada al principio. Para una cloración tal se utiliza como agente de cloración, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo. También se puede transformar los 3-hidroxiesteroides en los formiatos de cloro y estos se descomponen térmicamente a continuación para llegar a los 3-cloro-esteroides. Para la preparación de los 3-cloro-esteroides también se puede partir de los i-esteroides o bien éteres de 6-i-esteroide correspondientes y estos hacerse reaccionar con ácido clorhídrico o cloruro de acetilo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- También se pueden obtener a partir de los éteres de 3-esteroide o éteres sulfónicos de 3-esteroide, los compuestos de 3-cloro-esteroide correspondientes mediante tratamiento con ácido clorhídrico o con una sal de ácido clorhídrico. La reacción se realiza ventajosamente en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo, benceno, dioxano, piridina, etc. En principio se puede realizar la cloración según los métodos que se describen detalladamente por ejemplo, en Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Verlag Georg Thieme, Stuttgart, IV edición (1962), tomo V/3, de la página 760 a 960.

30.

Un grupo hidroxilo puesto en libertad o bien existente en posición 3 en las aminas de esteroide terciarias obtenidas puede transformarse según la in-

2 981 45



- vención, y según el procedimiento de alquilación usual, en un grupo O-alkilo con 1 a 4 átomos de carbono. Una eterificación o bien alquilación tal se efectúa según el procedimiento usual. Como agentes de eterificación pueden entrar en consideración, por
5. ejemplo, los bromuros, cloruros o yoduros metílicos, etílicos, n-propílicos, isopropílicos, n-butílicos, sec.butílicos, iso-butílicos, tercibutílicos. Para la eterificación también se puede utilizar un alcohol apropiado con 1 a 4 átomos de carbono y este
10. condensarse con el 3-cloro-esteroide correspondiente o -bajo condiciones de deshidratación- con el 3-hidroxiesteroide correspondiente. En lugar de un 3-hidroxiesteroide también se puede utilizar para la reacción un esteroide con un grupo 3-hidroxi alterado funcionalmente. Por ejemplo se puede emplear un éster sulfónico
15. de 3-hidroxiesteroide o un 1-esteroide, y asimismo un 3alfa,5alfa-ciclo-6-ol- o bien -6-alcoxi-esteroide. Puede utilizarse como disolvente para la reacción el mismo alcohol utilizado como componente de reacción.
20. Eventualmente es conveniente trabajar en presencia de un agente de condensación, como un formador de alcohol o un catalizador, como ácido p-toluolsulfónico.

25. En caso de que un esteroide obtenido según la invención contenga un doble enlace en posición 5,6, este puede transformarse, según un procedimiento de hidrogenación de por sí conocido en un enlace saturado. Una hidrogenación tal se realiza ventajosamente en presencia de catalizadores alcalinotérreos adecuados como por ejemplo paladio u óxido de platino
- 30.

298145



finamente divididos. Son adecuados como disolventes, ácidos carboxílicos inferiores, como ácido acético, o ésteres, como metiléster o etiléster acético.

Las aminas de esteroide terciarias obtenidas pueden transformarse mediante tratamiento con ácidos en forma usual en sales de adición de ácido. Para

esta reacción pueden entrar en consideración aquellos ácidos, que dan sales no perjudiciales fisiológicamente. Así se pueden utilizar ácidos orgánicos e inorgánicos,

como por ejemplo ácidos carboxílicos o sulfónicos, mono o polivalentes, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, como

ácido fórmico,

ácido acético,

ácido propiónico,

ácido dietilacético,

ácido oxálico,

ácido malónico,

ácido láctico,

ácidos aminocarboxílicos,

ácido sulfámico,

ácido benzoico,

ácido fenilpropiónico,

ácido citrónico,

ácido ascórbico,

ácido isonicotínico,

ácido sulfúrico,

hidrácidos, como

ácido clorhídrico, o

ácido bromhídrico,



2 98145

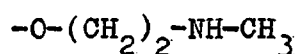
ácidos fosfóricos, como  
ácido ortofosfórico, etc.

- La preparación de los derivados secundarios utilizados como compuestos de partida, de 20-aza-colesterina o -nor-colesterina puede efectuarse mediante condensación de una amina primaria correspondiente con un 17-ceto-esteroide y reducción de la base de Schiff formada con un hidruro metálico complejo (J. Med. Pharmaceut. Chem., tomo 5 (1962), Página 1224) para llegar al derivado 20-aza-21-nor-colesterina. Por otra parte se puede partir de un 17beta-metilamino-esteroide (preparado a partir de un 17-ceto-esteroide con metilamina y reducción subsiguiente del doble enlace 17(20), en obtención análoga a la patente belga 586.621), que se hace reaccionar con cloracetamida para llegar a la amida de ácido, se alkila y se reduce con un hidruro metálico complejo, con lo que se obtiene el 17beta-metilamino-esteroide sustituido.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- Los 23-aza-esteroides de la serie de la coles-  
terina o de la nor-colesterina, secundarios utili-  
zados como material de partida, se obtienen mediante  
alkilación del cloruro bis-nor-colénico correspon-  
diente (Med. u. Chem., tomo 4 (1942), página 327; ci-  
tados según Z. tomo 1943, I, página 2689 y G.A., tomo  
38 (1944), página 4954) con la amina primaria re-  
querida y reducción de la amida de ácido formada  
con un hidruro metálico complejo.
- Los compuestos de partida pueden prepararse  
con un átomo de nitrógeno secundario en posición 24

238145



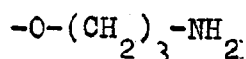
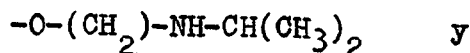
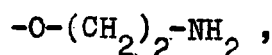
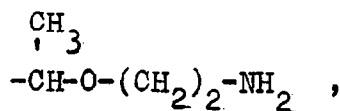
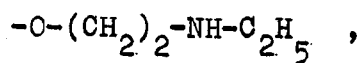
- de la cadena lateral de colessterina o de nor-colessterina mediante reacción de compuestos 20-ceto con éster cianético (J. Chem. Soc. (Londres), tomo 1952, página 161), acto seguido hidrogenación parcial del
5. doble enlace 20 (22) véase Helv. Chim. Acta, tomo 45 (1962), página 1939), saponificación y descarboxilación y reducción del grupo ciano para llegar al grupo amino primario; éste último se puede transformar luego, según métodos de acilación conocidos, en
10. la amina secundaria correspondiente, o el grupo ciano mediante tratamiento con agua oxigenada se transforma en la amida de ácido, que monoalkila y puede transformarse con tetrahydroaluminato de litio en la amina secundaria correspondiente.
15. Para la preparación de tales materias de partida de la serie de la colessterina o de la nor-colessterina que contienen un átomo de nitrógeno secundario en posición 22, se parte convenientemente de derivados de 20-alfa-amino-pregnano (J. Am. Chem. Soc., tomo 70
20. (1948), página 888 y tomo 82 (1960), página 5688), que se transforman en los compuestos acilo correspondientes y se reducen con tetrahydroaluminato de litio para llegar a las aminas secundarias deseadas.
25. Los compuestos de partida con las cadenas laterales





MAR. 1964

298145



5. pueden prepararse como sigue. Se parte de 5-androsten-3-beta-ol-17-ona o 5-pregnen-30-ol-20-ona o bien de los derivados saturados en posición 5,6 y se bloquea el grupo 3beta-hidroxilo mediante formación del tetrahidropiranyl-éter o alfa-etoxietiléter. Luego el grupo ceto en posición 17 o 20 se transforma con un hidruro metálico complejo, metal alcalino en alcoholes o con hidrógeno en disolventes alcohólicos en presencia de níquel Raney, en un grupo hidroxilo. Los 17-o 20-alcoholes así obtenidos, bloqueados en posición 3, se transforman con los ésteres de ácidos omega-halogenocarboxílicos requeridos en compuestos con una cadena lateral  $-O-(CH_2)_n \cdot CO_2R$  ( $n = 1$  o  $2$ ,  $R =$  radical de hidrocarburo) y se transforma con la amina primaria requerida en amidas de ácido con una cadena lateral  $-O-(CH_2)_n-CO-NH-R$ , en
- 10.
- 15.



258145

donde R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y n = 1 o 2. Esta última se reduce con tetrahídrido-aluminato de litio para llegar a las aminas secundarias arriba citadas.

5. Los nuevos compuestos pueden colocarse en mezcla con los portadores usuales de medicamentos en la medicina humana.

10. Como sustancias portadoras pueden entrar en consideración las materias orgánicas e inorgánicas, que son adecuadas para la aplicación parentérica o entérica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio o talco, etc. Para la aplicación parentérica se

15. utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación entérica pueden además utilizarse comprimidos o grageas, que eventualmente están esterilizadas o están tratadas con materias auxiliares, como

20. agentes de conservación, de estabilización o humectantes, o sales para influir en la presión osmótica o con sustancias tampón.

Los nuevos compuestos se utilizan convenientemente en una dosificación unitaria de 2 a 300 mg.

25. EJEMPLO 1.

Propionato de 20-aza-24-nor-colesterina

La solución de 7 g de 2-propionato de 5-androsten-3beta-ol-17-ona en 100 cc de benceno y 30 cc de isoamil-



298145

amina se destila azeotrópicamente, tras adición de 1 g de ácido p-toluolsulfónico. Tras una duración de reacción de 4 horas, la mezcla se lava hasta neutralidad con agua y la solución de benceno seca se concentra. El cristalizado

5. bruto de propionato de 1-(3'-metil)-butilimino-5-androsten-3beta-ol- se disuelve en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto.

Esta solución se adiciona en forma de gotas a una suspensión hirviente de 5 g de hidruro de sodio y boro en 200 cc de éter absoluto. Tras finalizar la adición, se hierva todavía durante 2 horas a reflujo, luego se descomponen en caliente el agente de reducción excedente mediante adición de metanol y agua, y tras adición de 14 g de tartrato sódico-potásico se extrae con éter la fase acuosa separada. De los extractos se obtiene mediante concentración, el propionato de 20-aza-21,24-bisnor-colesterina.

10. 1,9 g de propionato de 20-aza-21,24-bisnor-colesterina, 2,4 g de ácido fórmico al 90% y 2 g de formalina se calienta durante 18 horas al baño de vapor. La mezcla reaccional se diluye con agua, se lleva a un pH de 3 con ácido clorhídrico y se extrae con éter. La fase acuosa se trata luego con lejía de sosa hasta reacción alcalina y el propionato de 20-aza-24-nor-colesterina separada se succiona. Recristaliza en éter de petróleo.

20. Para la preparación del clorhidrato se disuelve 0,1 g de la base libre en un poco de metanol y la solución se trata con ácido clorhídrico etéreo en exceso. La sal separada es recristalizada en metanol.

30.



298145

EJEMPLO 2.

Butirato de 20-aza-24-nor-colestano.

El butirato de 20-aza-24-nor-colestano se prepara en forma análoga al ejemplo 1 a partir del butirato de androstan-3beta-ol-17-ona.

EJEMPLO 3.

20-aza-colesterina.

2,5 g de 20-aza-21-nor-colesterina, se calientan al baño de vapor durante la noche con 3,1 g de ácido fórmico al 90% y 2,6 g de formalina al 35%. Luego se diluye con agua, se acila con ácido clorhídrico y acto seguido se extrae con un poco de éter.

La fase acuosa se hace entonces alcalina con lejía de sosa, la 20-aza-colesterina precipitada se succiona y se seca. Se obtiene pura en acetona.

De la misma forma se obtiene la 22-metil-22-aza-colesterina a partir de la 22-aza-colesterina, la 23-metil-23-aza-colesterina a partir de la 23-aza-colesterina, la 24-metil-24-aza-colesterina a partir de la 24-aza-colesterina y la 20,24-diaza-24-metil-colesterina a partir de la 20,24-diaza-colesterina.

EJEMPLO 4.

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

7,2 g de 20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina, a 6,3 g de ácido fórmico al 90% y 4,8 g de formalina al 35% se calienta durante 16 horas al baño de vapor. Se deja enfriar, se diluye con 100 cc de agua, se hace alcalino con lejía de sosa y se extrae con cloroformo. La N-netil-20-oxa-21-nor-24-aza-co-



298145

lesterina bruta se purifica mediante cromatografía en óxido de aluminio alcalino. Punto de fusión en acetona 117-119°C.; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> - 51° (cloroformo).

EJEMPLO 5.

5. 20-aza-24-oxa-colesterina y su clorhidrato.

10. 6,5 g de 17beta-N-metilamino-5-androsten-3-beta-ol se disuelven en 40 cc de benceno absoluto y 4,2 g de trietilamina y bajo refrigeración de hielo se trata en forma de gotas con una solución de 11,3 g de cloruro isopropoxi-acético en 100 cc de benceno absoluto. Se calienta durante 2 horas al baño de vapor, se enfria y se vierte en 500 cc de solución de bicarbonato sódico al 5% y se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El producto  
15. bruto se cromatografía en benceno en 170 g de gel silíceo. El 3,17-di-[(isopropoxi)-acetato] de 17beta-N-metilamino-5-androsten-3beta-ol se eluye con benceno/cloroformo 7:3 y 1:1 y se recristaliza en acetona. Punto de fusión 124-125°; (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> - 102° (cloroformo).

25. 3 g de este éster de amida, disueltos en 45 cc de éter absoluto, se instilan gota a gota bajo refrigeración de hielo en una suspensión de 700 mg de hidruro de litio y aluminio en 30 cc de éter absoluto. Se calienta durante 3 horas a reflujo hasta ebullición, luego se descompone bajo refrigeración por hielo con 10 cc de agua, se cede el  
30. sedimento a 60 cc de lejía de sosa al 20% y se extrae con éter. Tras elaboración usual, se obtiene

298.45



la 20-aza-24-oxa-colesterina como residuo cristalino. Para purificación ulterior se cromatografía (activo, neutro) en 75 g de óxido de aluminio y a continuación recristaliza en éter de petróleo. Punto de fusión 87-89°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>22</sup> - 59° (cloroformo).

5.

Para la preparación del clorhidrato se disuelve en 50 cc de éter absoluto. En la solución se hace pasar bajo agitación y exclusión de humedad, ácido clorhídrico seco, con lo que precipita cristalino el clorhidrato (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> - 35° (metanol).

10.

Además se puede preparar en forma análoga al ejemplo 5, el 20-aza-24-oxa-colestan-3beta-ol. Punto de fusión 101-104°C. (en éter de petróleo).

EJEMPLO 6.

15.

20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina y su clorhidrato.

En forma análoga al ejemplo 1, se reduce el 3-tetrahidropiranyléter-17-(N-dimetil-beta-carbamoil)-etiléter de 5-androsten-3beta,17beta-diol para llegar al 3-tetrahidropiranyléter de 20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina, punto de fusión 66-71°C. (en acetona); (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup>-38° (cloroformo).

20.

5 g de 3-tetrahidropiranyléter de 20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina se hierven a reflujo durante 2 horas en 100 cc de ácido clorhídrico acuoso-alcohólico al 5%. Se deja enfriar, se vierte en 500 cc de agua y se extrae con cloroformo, se lava el extracto con agua, que se cede a la fase acuosa, se le evapora hasta sequedad y en metanol/acetona cristaliza el clorhidrato de 20-oxa-21-nor-25-aza-colesteri-

25.



298145

na, punto de fusión 265-282°C. (descomposición).

5. Las fases acuosas se hacen alcalinas con solución de bicarbonato sódico y se extraen de nuevo con cloroformo, con lo que se obtiene la 20-oxa-21-nor-25-aza-colesterina. El clorhidrato arriba citado se filtra en metanol sobre un intercambiador de iones fuertemente básico (Amberlite IRA 400), con lo que se produce asimismo la base libre, que se purifica mediante recristalización en cloroformo/acetona. Punto de fusión 149-150°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> - 48° (cloroformo).
10. Además, se puede obtener análogamente el 3-tetrahidropiranyléter de 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colesterina, punto de fusión 98-102° (en acetona) (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> - 31° (cloroformo), y de éste la 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colesterina, punto de fusión 158-161°C. (en acetona); (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> - 52° (cloroformo), el 3-tetrahidropiranyléter de 22-oxa-25-aza-colesterina, punto de fusión 102-104°C. (en acetona) y de ello la 22-oxa-25-aza-colesterina, punto de fusión 157-160°C. (155° trasudación, en acetona); (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> - 30° (cloroformo), el 3-tetrahidropiranyléter de N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-24-aza-colesterina, punto de fusión 100-103°C (en acetona), (alfa)<sub>D</sub><sup>22</sup> - 29° (cloroformo), así como de esto la N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-24-aza-colesterina, punto de fusión 100-103°C (acetona) (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> - 51° (cloroformo), el 20-oxa-21-nor-25-aza-colestan-3beta-ol, el 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colestan-3beta-ol, el 22-oxa-25-aza-colestan-3beta-ol y el N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-24-aza-colestan-3beta-ol.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 7.

208145

25-aza-colesterina.

5. 3 g de dimetilamida de ácido 3beta-hidroxi-5-colénico se gotean en una solución de 100 cc de dioxano absoluto para una suspensión de 1,5 g de tetrahidrídooaluminato de litio y se calienta a reflujo durante 18 horas. El exceso en hidruro metálico se destruye con una mezcla de dioxano y un poco de agua. La mezcla reaccional se trata con 1-2 cc de lejía de sosa al 20%, se calienta brevemente hasta ebullición y se filtra caliente tras adición de un poco de agua. El residuo del filtro se lava luego con dioxano, a continuación los filtrados reunidos se extraen hasta el residuo. La 25-aza-colesterina pura, cristaliza en acetona.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 8.

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

20. 3,9 g de 20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina se calienta durante 5 horas a reflujo hasta ebullición en 80 cc de etanol con 1,2 g de bromuro etílico. Luego se extrae hasta sequedad y se purifica la N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colesterina originada mediante cromatografía en óxido de aluminio alcalino. Punto de fusión en acetona 87-89°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> - 45° (cloroforno).
- 25.

EJEMPLO 9.

22-etil-22-aza-colesterina.

2 g de 22-aza-colesterina se hierven a reflujo durante tres horas con 10 cc de piridina y 10 cc de



298145

anhídrido acético. Luego se introduce agitando, la  
mezcla reaccional en agua helada, el precipitado  
se filtra y se seca. El producto 3,22-diacetilico  
bruto se hace reaccional sin purificación ulterior  
5. con tetrahidrídooaluminato de litio, como se descri-  
be en el ejemplo 2, para llegar a la 22-etil-22-aza-  
-colesterina.

De forma análoga se prepara la 23-etil-23-aza-  
colesterina, 24-etil-24-aza-colesterina y la 20,24-  
10. -diaz-24-etil-colesterina.

EJEMPLO 10.

20-aza-colestanol

2,5 g de 20-aza-colesterina se hidrogenan en una  
15. solución de 60 cc de acetato de metilo en presencia de  
0,25 g de bióxido de platino. Tras reposo de la reacción se  
filtra el catalizador y lo filtrado se extrae hasta seque-  
dad. El 20-aza-colestanol cristaliza en acetona.

EJEMPLO 11.

20. 22-oxa-25-aza-colestan-3beta-ol

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

Pueden prepararse en forma análoga:

el 20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol, Punto de fusión 137-138°;

30. (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> +8° (cloroformo),



298145

- el 20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colestanol,
- el N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-24-aza-colestanol,
- el N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
- el N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
- 5. el 20-aza-24-colestanol mediante hidrogenación a 6 atmósferas y 62°, procediendo como arriba cromatografía en óxido de aluminio básico y recristalización en éter de petróleo. Punto de fusión 101-104°C
- el 3-beta-cloro-20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-colestanol,
- 10. el 3beta-cloro-N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-24-aza-colestanol,
- el 3beta-cloro-N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
- el 3beta-cloro-N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-colestanol,
- el 3beta-cloro-22-oxa-25-aza-colestanol,
- el 3beta-cloro-20-oxa-21-nor-25-aza-colestanol, y
- 15. el 3beta-cloro-20-aza-24-oxa-colestanol.

EJEMPLO 12.

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

- 20. 3 g de 22-oxa-25-aza-colesterina se disuelven en 120 cc de éter, se tratan con 3 g de carbonato cálcico seco, recién elaborado y luego en forma de gotas a 15°C y bajo agitación, con 60 cc de cloruro de tionilo. Se deja reposar 4 horas a temperatura ambiente, luego se extree hasta residuo y se cromatografía en óxido de aluminio básico, con lo que se obtiene puro el 3beta-cloro-22-oxa-25-aza-
- 25. -5-colesteno. Punto de fusión en acetona 97-98°C; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> -22° (cloroformo).

EJEMPLO 13.

3beta-cloro-20-aza-colesterina

- 30. A una solución de 1,5 g de 20-za-colesterina en 60 cc de éter se cede 1,5 g de carbonato cálcico se-



208145

co, luego se añade gota a gota a 10-15° y bajo agitación 30 cc de cloruro de tionilo. Tras 5 horas de permanencia a temperatura ambiente se destila hasta residuo y éste se cromatografía sobre óxido de aluminio básico, con lo que se obtiene la 3-beta-cloro-20-aza-colesterina.

5.

Pueden prepararse en forma análoga a los ejemplos 12 y 13,

el 3beta-cloro-20-oxa-21-nor-25-aza-5-colesteno,

10.

el 3-beta-cloro-20-oxa-21,24-bisnor-25-aza-5-colesteno,

el 3beta-cloro-N-etil-20-oxa-21,27-bisnor-24-aza-5-colesteno,

el 3beta-cloro-N-metil-20-oxa-21-nor-24-aza-5-colesteno,

el 3beta-cloro-N-etil-20-oxa-21-nor-24-aza-5-colesteno, y

15.

el 3beta-cloro-20-aza-24-oxa-5-colesteno (el clorhidrato, preparadé en solución etérea con ácido clorhídrico etéreo, tras recristalización en cloroformo/éter, punto de fusión 239-240°C (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> -35° (cloroformo).

EJEMPLO 14.

3beta-cloro-20-aza-24-nor-5-colesteno.

20.

La solución de 8 g de 3beta-cloro-5-androsten-17-ona en 100 cc de benceno y 20 cc de amina isoamflica se destila azeotrópicamente tras adición de 1 g de ácido p-toluolsulfónico. Después de 2 1/2 horas se adicionan de nuevo 20 cc de amina isoamflica. Tras 4 horas en total de duración de reacción, la mezcla fría se lava hasta neutralidad con agua. La solución bencénica secada sobre potasa se concentra. El residuo no-cristalino de 3beta-cloro-17-(3-metil)-butilamino-5-androsten se disuelve sin

25.

298145



- purificación en 100 de tetrahidrofurano absoluto y se cede en forma de gotas a una suspensión de 7,5 g de tetrahidriro boronato sódico en 200 cc de éter. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente se calienta a reflujo durante dos horas. Tras el calentado se trata el tetrahidriro boronato sódico en exceso mediante adición de metanol y agua y tras adición de 20 g de tartrato sódico-potásico se extrae con éter. De los extractos secados con potasa se aísla el 3beta-cloro-20-aza-20,24-bisnor-5-colesteno.

- 3,1 g de 3beta-cloro-20-aza-20,24-bisnor-5-colesteno, 2,6 g de ácido fórmico al 90% y 2 g de formalina al 35% se calienta durante 20 horas al baño de vapor. La mezcla reaccional se diluye con agua, se lleva a un pH de 2 con ácido clorhídrico y se extrae con éter. La fase acuosa se trata después de esto con lejía de sosa hasta reacción alcalina y se succiona el 3beta-cloro-20-aza-24-nor-5-colesteno; recristaliza en acetona.

Se prepara en forma análoga el 3beta-cloro-20-aza-24-nor-colestano a partir de la 3beta-cloro-androstan-17-ona.

EJEMPLO 15.

25. 3-propionato de 20-aza-colesterina

- 1,5 g de 20-aza-colesterina se dejan reposar durante la noche a temperatura ambiente en una mezcla de 7,5 cc de piridina y 7,5 cc de anhídrido propiónico. La mezcla reaccional se vierte en agua, se succiona el 3-propionato de 20-aza-colesterina precipitado y se



298145

recristaliza en éter de petróleo.

EJEMPLO 16.

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

5. 1 g de 22-oxa-25-aza-colesterina se hierve a reflujo durante 2 horas en 10 cc de piridina y 10 cc de anhídrido acético. Luego se extrae hasta sequedad y se elabora el producto bruto con clorofmro y agua en forma usual, con lo que se obtiene el 3-acetato de 22-oxa-25-aza-colesterina.

10. También se pueden preparar análogamente, los ésteres usuales citados sobre la página 5 de la descripción, por ejemplo, el 3-acetato de 20-aza-24-oxa-colestanol, punto de fusión 65-69°C en acetona, mediante esterificación de 20-aza-24-oxa-colestanol.

15.

EJEMPLO 17.

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

20. 2 g de 22-oxa-25-aza-colesterina se transforman en forma usual en el éster del ácido 3-p-toluolsulfónico. Este se hierve durante 45 minutos en 30 cc de metanol. Luego se extrae hasta residuo y se acaba en forma usual, con lo que se obtiene el 3-metiléter de 22-oxa-25-aza-colesterina.

25. También se pueden preparar en forma análoga los 3-éteres usuales citados sobre la página 5 de la descripción.

EJEMPLO 18.

Se preparan análogamente al ejemplo 3:

298145



el 22-metil-22-aza-colestanol a partir del 22-aza-colestanol. Punto de fusión del clorhidrato: 263°C (éter, destrucción).

5. La 20-aza-24-nor-colesterina a partir de la 20-aza-21,24-bisnor-colesterina. Punto de fusión del clorhidrato 251-252° (metanol/acetona, destrucción).

EJEMPLO 19.

Se prepara de forma análoga al ejemplo 9: el clorhidrato de 22-etil-22-aza-colestanol, punto de fusión 260° (destrucción);

10. la 22-etil-22-aza-24-nor-colesterina, punto de fusión 140-142° (metanol);  $(\alpha)_D + 16^\circ$  (dioxano). Clorhidrato: punto de fusión 254° (metanol/éter, destrucción);

15. el 22-etil-22-aza-24-nor-colestanol, punto de fusión 148-150° (metanol);  $(\alpha)_D + 66^\circ$  (cloroformo). Clorhidrato: Punto de fusión 250-253° (acetona);  $(\alpha)_D + 17^\circ$  (cloroformo).

EJEMPLO 20.

22-aza-24-nor-colesterina.

20. 22-aza-24-nor-colestanol.

25. En una solución de 7 g de 20alfa-amino-alopregnan-3beta-ol en 70 cc de piridina se ceden a 0° bajo agitación 7 cc de cloruro isobutírico. Tras dos horas de permanencia a temperatura ambiente se diluye la mezcla reaccional con agua y se aísla el diisobutirato de 20-alfa-amino-alopregnan-3beta-ol precipita-



298145

- do. Se disuelve en 320 cc de dioxano tras recristalizar (punto de fusión 228-229° en metanol) y se calienta a reflujo durante 18 horas con una suspensión de 5,8 g de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de dioxano. Tras enfriado se trata con 5 cc de agua, a continuación se calienta hasta ebullición con 4,5 cc de lejía de sosa al 20% y se succiona tras adición de 30 cc de agua. Lo filtrado se concentra y el residuo de 22-aza-24-nor-colestanol recristaliza en metanol. Punto de fusión 161-162°C, (alfa)<sub>D</sub> + 24° (alcohol).
- 5.
- 10.

El clorhidrato precipita con ácido clorhídrico etéreo de la solución metanólica de 22-aza-24-nor-colestanol. Punto de fusión 335-336° (descomposición, en metanol).

- En forma análoga se obtiene la 22-aza-24-nor-colesterina (Punto de fusión 130 - 131°C (metanol)) a partir del 20-alfa-amino-5-pregnen-3beta-ol; el clorhidrato funde por encima de 280°.
- 15.

= 47 =

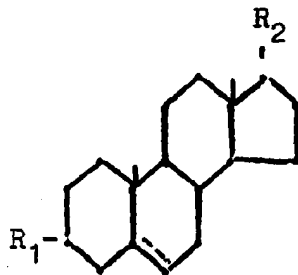


28.45

NOTA

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad alemana número M 56 329 IVb/120 del 1 de abril de 1963:

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de colesteroína conteniendo nitrógeno, saturados o insaturados en posición 5,6 de la fórmula



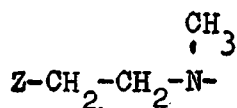
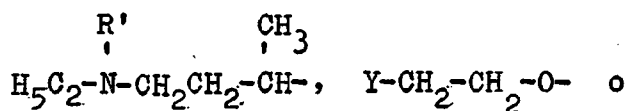
así como de sus sales de adición de ácido, en la que

10.  $R_1$  significa un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo O-acilo conteniendo de 1 a 18 átomos de carbono, o un grupo O-alkilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,
15.  $R_2$  significa una cadena lateral de colesteroína o de 24-nor-colesteroína, que contiene un grupo  $R'$ -amino en lugar de un grupo  $CH_2$  o bien un átomo N en lugar de un grupo CH, o una cadena lateral de 24- $R'$ -27-nor-colesteroína, que contiene en posición

258.45



22 o bien 23 un grupo R'-amino en lugar del grupo CH<sub>2</sub>, o un grupo

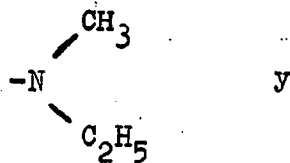


o la cadena lateral 22-oxa-25-aza-colesterina,

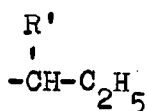
R' significa metilo o etilo,

5.

Y significa  $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NR}'_2 \circ$



Z significa  $-\text{O}-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\overset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{N}}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \circ$



10.

caracterizado, porque, según un procedimiento usual de actuación, se introduce en una amina secundaria, que se diferencia de la amina terciaria de la fórmula arriba señalada en que posee un átomo de hidrógeno en lugar de uno de los radicales enlazados con el átomo de nitrógeno terciario, el radical todavía ausente -eventualmente tras bloqueo intermedio de un grupo hidroxilo situado en posición 3 del radical de esteroide-



298145

- o porque en el radical R<sub>2</sub> de un esteroide de la fórmula arriba citada se transforma en un grupo metileno, según un procedimiento usual de hidrogenación, un grupo carbonilo o tiocarbonilo situado en vecindad de un átomo de nitrógeno allí contenido, y porque se pone eventualmente en libertad en forma usual en un esteroide así obtenido un grupo hidroxilo alterado funcionalmente situado en posición 3, y/o se transforma, según un procedimiento de acilación usual, un grupo hidroxilo libre o bien alterado funcionalmente situado en esta posición en un grupo O-acilo con 1 a 18 átomos de carbono o se reemplaza mediante un átomo de cloro, según un procedimiento de cloración usual, y/o se transforma según un procedimiento de alquilación en sí conocido en un grupo O-alkilo con 1 a 4 átomos de carbono, y/o porque se hidrogena eventualmente según un procedimiento de por sí conocido, un doble enlace existente en posición 5,6 de un esteroide así obtenido, así como se transforma eventualmente un esteroide conteniendo nitrógeno así preparado en una sal de adición de ácido.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

2. Procedimiento para la preparación de derivados de colesteroína, conteniendo nitrógeno.

- Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 49 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 25.

Madrid, a 30 de Marzo de 1964

p.a.

JAIME ISERN

P. P.