

361050



1958 PATENTE DE INVENCION

Case 6327/E.

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. E.

CLASE C 07

CLASE C

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de 4-imino-
-19-nor-A-homo-esteroid-trienos".

Solicitante

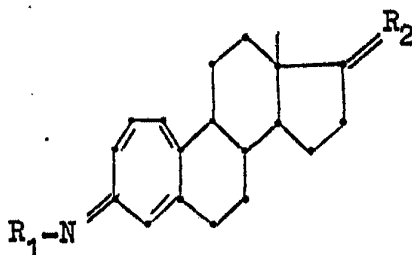
CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,
residente en: BASILEA, Suiza.

El objeto de la invención son nuevos 4-imino-
-19-nor-A-homo-esteroid-trienos, cuyos dobles enlaces
se encuentran en el anillo A, preferentemente aquellos
de la serie androstánica, pregnánica o colestánica,
5. especialmente los 4-imino-19-nor-A-homo-androsta-



- $\Delta^{2,4a,10(1)}$ -trienos, en primer lugar aquellos de fórmula general:

5.



I

en la que R_1 significa un grupo hidroxilo libre o esterificado o un grupo amino sustituido, especialmente acilado,

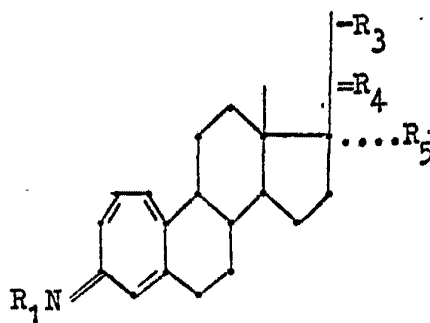
10.

R_2 significa un grupo oxo libre o cetalizado o un grupo hidroxilo en la posición β , libre, esterificado o esterificado junto con un átomo de hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático inferior, saturado o insaturado, o los 4-imino-19-nor-A-homo-pregna- $\Delta^{2,4a,10(1)}$ -trienos, en primer

15.

lugar aquellos de fórmula general:

20.



II

en la que R_1 tiene el significado arriba indicado, R_3 significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre, esterificado o esterificado, R_4 un grupo oxo libre o cetalizado, especialmente el grupo etilendioxi y R_5 significa hidrógeno

25.

o un grupo hidroxilo libre o esterificado o R_3 , R_4 y R_5 juntos representan un grupo bismetilendioxi o el 4-imino-19-nor-A-homo colestano- $\Delta^{2,4a,10(1)}$ -trieneo y un procedi-



miento para su obtención. Un grupo amino sustituido es, por ejemplo, un grupo amino mono- o disustituido por un resto alifático, aralifático o aromático, por ejemplo, un grupo mono- o di-alquilamino, un radical alquilenamino, tal como un grupo piperidino o pirrolidino, un grupo fenilamino o un grupo bencilamino o un grupo amino sustituido por un resto acilo, tal como el resto de un ácido carboxílico alifático, aralifático o aromático, especialmente el resto de un ácido carbámico o tiocarbámico.

- 5.
10. Un grupo hidroxilo esterificado es especialmente un grupo hidroxilo que está esterificado con un ácido carboxílico alifático, alicíclico, aralifático o aromático con un máximo de 20 átomos de carbono, por ejemplo, con el ácido fórmico, metilcarbónico, acético, trifluoroacético, trimetilacético, propiónico, caprónico, decánico, undecilénico, hexahidrobencóico, ciclopentilpropiónico, fenilpropiónico, benzóico o furancarboxílico. Un grupo hidroxilo esterificado es especialmente uno que está esterificado con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos o heterocíclicos, tal como con alcoholes tetrahidrofuranílico o piranílico.
- 15.
- 20.

Como restos alifáticos inferiores, saturados o insaturados, entran en consideración, por ejemplo, los restos alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo o isopropilo, los restos alqueno inferior, tales como vinilo, alilo o metalilo o los restos alquino inferior, tales como etinilo o propinilo. La expresión "inferior" utilizada arriba y a continuación en conexión con los restos hidrocarburo define aquellos restos con un máximo de 5 átomos de carbono en la cadena.

- 25.
- 30.

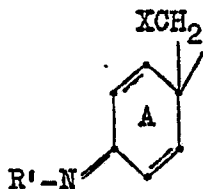


Los nuevos compuestos son valiosos productos intermedios para la obtención de los conocidos 4-oxo-19-nor-A-homo-esteroid-2,4a,10(1)-trienos de alta eficacia farmacológica, por ejemplo, por hidrólisis. Ellos mismos son también de eficacia farmacológica, por ejemplo, antiinflamatorios, antitumorales y/o reductores de la colessterina sanguínea. Especialmente valioso son los compuestos de la fórmula anterior en la cual R_2 significa un grupo oxo, un grupo hidroxilo esterificado o, especialmente libre, junto con un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo o etinilo y R_1 significa un grupo hidroxilo libre o un resto ureido o tioureido.

5.
10.

Los nuevos 4-imino-A-homo-esteroid-trienos se obtienen, si un 3-imino- $\Delta^{1,4}$ -esteroid-dieno que lleva en la posición 10 un grupo hidroximetilo esterificado, capaz de reacción, especialmente uno de fórmula parcial:

15.



20.
25.

en la que R' significa un grupo hidroxilo libre o esterificado o un grupo amino secundario o terciario, X significa un grupo hidroxilo esterificado con un ácido inorgánico fuerte u orgánico, tales como los hidrácidos halogenados o los ácidos sulfónicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico o bromhídrico, el ácido p-toluenosulfónico o metanosulfónico, se hacen reaccionar con bases fuertes y, si se desea, en los compuestos obtenidos un grupo oxo cetalizado existente se libera, y/o los grupos hidroxilo



esterificados o eterificados se hidrolizan, y/o el grupo 17-oxo existente se reduce, en caso dado, bajo introducción de un resto hidrocarburo alifático inferior, saturado o insaturado, y/o en los compuestos obtenidos un grupo hidroxilo existente se esterifica o eterifica.

5.

Como bases fuertes se emplean bases inorgánicas fuertes arbitrarias, tales como, por ejemplo, un hidróxido alcalino, por ejemplo, el hidróxido sódico, potásico o de litio, o una base orgánica, tal como las aminas terciarias o secundarias de cadena abierta o cerrada, por ejemplo, la trimetilamina, trietilamina, piridina, colidina o piperidina.

10.

En los productos del presente procedimiento se puede, si se desea, disociar hidrolíticamente los grupos hidroxilo esterificados o eterificados existentes o los grupos oxo cetalizados. Un grupo oxo libre en la posición 17 se puede reducir mediante reducción, por ejemplo, con un hidruro complejo de un metal ligero, especialmente un borohidruro de un metal alcalino o un hidruro de litio-aluminio, al grupo 17-hidroxilo. También se puede reducir con un derivado metálico especialmente un compuesto de Grignard o un derivado de metal alcalino, tal como un derivado de litio o sodio de un compuesto alifático inferior, a los compuestos 17^β-hidroxilo sustituidos en la posición 17^α. Un grupo hidroxilo libre se puede esterificar o eterificar en la forma usual, especialmente con los ácidos arriba mencionados, sus anhídridos o haluros, o bien los alcoholes citados.

15.

20.

25.

30.

Los productos de partida a emplear, según la presente invención, son conocidos o se pueden obtener



según métodos en sí conocidos, por ejemplo, mediante reacción de las 3-cetonas correspondientes con hidroxilamina o sus ésteres o con hidrazinas sustituidas. Esta reacción se puede realizar en presencia de una

5. base fuerte, efectuando la imina formada intermedariamente la reacción según la presente invención, en el medio de reacción.

La invención se refiere, por lo tanto, también a aquellas formas de ejecución en las cuales un

10. producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de sus sales u otros derivados, o en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.

Los siguientes ejemplos explican la invención, sin por ello limitarla en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

15.

EJEMPLO 1 -

Una mezcla de 10 g de 3-oxo-17-etilendiox-

20. -19-mesiloxi- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno, 10 g de hidrocioruro de hidroxilamina y 1 litro de piridina, se agita durante 22 horas a una temperatura de 30°. Después se vacía sobre 6 litros de agua, se extrae con tolueno, se lava con agua, se seca y se evapora en vacío. El 3-oximino-

25. -17-etilendiox-19-mesiloxi- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno en bruto así obtenido se disuelve en 500 cc de sosa cáustica metanólica al 8% después de lo cual se deja hervir durante 2 horas en una corriente de nitrógeno y bajo reflujo. La solución de reacción de color rojo oscuro se

30. vierte sobre 2 litros de agua y 66 cc de ácido acético



- glacial. Después se extrae varias veces con una mezcla de cloruro metilénico-éter (1:4), se lava con solución diluída de bicarbonato sódico, se seca y se evapora en vacío. Mediante cristalización en éter se obtienen 3,71 g de 4-oximino-17-etilendioxi-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatrieno en forma de cristales rojo oscuro que, después de disolver y precipitar varias veces, funden a 168-170°. 3,75 g de la oxima anteriormente obtenida se calientan con 50 cc de ácido acético al 90% en corriente de nitrógeno durante 1 hora a 80°. Después se evapora en vacío, se disuelve en una mezcla de cloruro metilénico-éter (4:1), se lava con solución de bicarbonato sódico saturado y agua, se seca, y nuevamente se evapora en vacío. Mediante cristalización del residuo en una mezcla de cloruro metilénico-éter se obtienen 2,32 g de 4-oximino-17-oxo-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-norandrostatrieno. Los cristales funden después de volver a disolver y precipitar a 193-195°.

EJEMPLO 2 -

20. Una mezcla de 1 g de 3-oxo-17 α -metil-17 β -hidroxi-19-cloro- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno, 1 g de hidrocioruro de hidroxilamina y 100 cc de piridina se dejan reposar durante 5 horas a temperatura ambiente. Después se vierte sobre agua, se extrae con tolueno, se lava con agua, se seca y se evapora en vacío. El 3-oximino-17 α -metil-17 β -hidroxi-19-cloro- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno en bruto obtenido se disuelve en 62 cc de lejía sódica metanólica al 4% y se deja hervir durante 6 horas en una corriente de nitrógeno bajo reflujo. Después se vierte sobre 200 cc de agua y 8,2 cc de ácido acético glacial, se extrae



- con una mezcla de cloruro metilénico-éter (1:4), se lava con solución semisaturada de bicarbonato sódico, se seca y se evapora en vacío. El 4-oximino-17 α -metil-17 β -hidroxi-A-homo- Δ ¹⁽¹⁰⁾,2,4a-19-norandrostatrieno en
5. bruto obtenido se purifica mediante cromatografía de capa delgada preparativa en gel de sílice (10 placas a 1 m) en el sistema tolueno-acetona (4:1). Se presenta como zona amarillo-marrón de la que se aísla en la forma usual. La oxima cristaliza en éter en cristales rojo intenso que contienen 1 mol de éter que ya comienzan a fundir a 50-60° y a unos 150° han fundido totalmente.
- 10.

EJEMPLO 3 -

- A una solución de 1,2 g del 4-oximino-17-oxo-A-homo- Δ ¹⁽¹⁰⁾,2,4a-19-norandrostatrieno en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto se agregan bajo agitación, en corriente de nitrógeno, 5 cc de una solución 3 molar de cloruro de metil magnesio en tetrahidrofurano. Una hora después se vacía sobre 200 cc de una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con tolueno. El residuo
15. que se obtiene después de lavar las soluciones orgánicas con una solución saturada de cloruro amónico, secar y evaporar en vacío muestra aún en el espectro infrarrojo una banda de cetona de 5 anillos relativamente fuerte. La reacción efectuada en la forma arriba descrita
20. con cloruro de metil magnesio se repite por lo tanto aún dos veces. El producto en bruto así obtenido está, según el espectro infrarrojo, prácticamente libre de producto de partida. El aislamiento del 4-oximino-17 α -metil-17 β -hidroxi-A-homo- Δ ¹⁽¹⁰⁾,2,4a-19-norandrostatrieno se
25. efectúa mediante cromatografía de capa delgada prepara-
- 30.



tiva en gel de sílice (10 placas a 1 m) en el sistema tolueno-acetona (4:1) extrayéndose la zona amarilla-marrón y se eluye con una mezcla tolueno-metanol (4:1). La oxima pura así obtenida es idéntica a la descrita en el ejemplo 2.

5.

EJEMPLO 4 -

500 mg de 3-oxo-17-etilendioxi-19-mesiloxi- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno se agitan con una mezcla de 50 cc de piridina y 500 mg de hidrocloreuro de semicarbazida durante 28 horas a temperatura ambiente. Después se vierte en agua y se extrae con tolueno. Las soluciones orgánicas se lavan con agua, se secan y se evaporan en vacío. Mediante cristalización del residuo en cloruro metilénico y poco éter se obtienen 510 mg de la semicarbazona del 3-oxo-17-etilendioxi-19-mesiloxi- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno en forma de cristales incoloros que, al calentar se decoloran lentamente, a 250°, sin embargo, no han fundido aún.

10.

15.

400 mg de la semicarbazona y 25 mg de lejía sódica metanólica al 4% se agitan durante 28 horas, después se vierte sobre 100 cc de agua y 3,3 cc de ácido acético glacial y se extrae con una mezcla de cloruro metilénico-éter (1:4). Las soluciones orgánicas se lavan con una solución diluida de bicarbonato sódico, se secan y se evaporan en vacío después de lo cual se cromatografía el residuo en 3 placas de capa delgada a 1 m con gel de sílice en el sistema tolueno-metanol (9:1). La zona marrón se extrae y se eluye con tolueno-metanol (9:1). Después de lavar el eluado con agua, secar y evaporar se recristaliza el residuo en una mezcla de cloruro metilénico-

20.

25.

30.



éter. Se obtienen 73 g de la semicarbazona del 4-oxo-17-
-etilendioxi-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-nor-androstatrieno
en forma de cristales marrón claro, que se descomponen
lentamente a partir de unos 183^o.

5. EJEMPLO 5 -

- En 80 cc de tetrahidrofurano absoluto se introduce, bajo agitación, acetileno y durante 30 minutos. Después se gotea, continuando la introducción de acetileno, en el plazo de 15 minutos 100 cc de una solución
10. 0,31 m de cloruro de metil magnesio en tetrahidrofurano, 30 minutos más tarde se para la corriente de acetileno y se sustituye por nitrógeno. A la solución así preparada de cloruro de etinil magnesio se agrega 1 g de 4-oximino-17-oxo-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-nor-androstatrieno
15. enjuagando ulteriormente con 4 cc de tetrahidrofurano y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se mezcla, enfriando, con una solución saturada de cloruro amónico y se extrae varias veces con tolueno. El residuo de las soluciones lavadas con solución saturada
20. de cloruro amónico, secadas y evaporadas en vacío se separan en 10 placas de gel de sílice a 1 m en el sistema tolueno-acetona (4:1) rascándose después la zona principal de color amarillo-marrón y eluyéndose con tolueno-metanol (4:1). Después de lavar el eluado con una solución diluída de sal común y extraer ulteriormente con
25. tolueno se secan las soluciones orgánicas y se evaporan en vacío. Mediante cristalización del residuo en cloruro metilénico se obtienen 226 mg del 4-oximino-17 α -etinil-17 β -hidroxi-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-nor-androstatrieno de P.f. 205,5-207,5^o. De la lejía madre concentrada
- 30.



EJEMPLO 7 -

Una mezcla de 10 mg de 3-oxo-19-mesiloxi- $\Delta^{1,4}$ -colestadieno, 12 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y 1 cc de piridina se agita hasta que todo esté disuelto, después de lo cual se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se vacía sobre agua, se extrae con tolueno, se lava con agua, se seca y se evapora en vacío.

- 5.
10. El 3-oximino-19-mesiloxi- $\Delta^{1,4}$ -colestadieno en bruto así obtenido se hierve durante 2 horas en corriente de nitrógeno con 5 cc de lejía sódica metanólica al 8%. Después se vacía sobre 20 cc de agua, 0,66 cc de ácido acético glacial y se extrae varias veces con una mezcla de cloruro metilénico-éter (1:4). Las
15. soluciones orgánicas se lavan con solución diluida de bicarbonato sódico, se seca y se evapora en vacío. El residuo así obtenido se somete a una cromatografía de capa delgada preparativa en gel de sílice sobre una placa de 20 cm en el sistema cloroformo-acetona (93:5).
20. De la zona de color amarillo-marrón se obtiene por extracción con una mezcla de tolueno-éster acético (4:1) el 4-oximino-A-homo- $\Delta^{1(10),2,4a}$ -19-nor-colestatrieno.

- N O T A -

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
30. corresponde a dos solicitudes de patente presentadas

- Suiza con fechas 6 de diciembre de 1967 y 16 de octubre de 1968, bajo los números 17109/67 y 15457/68, respectivamente, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de 4-imino-19-nor-A-homo-esteroid-trienos"; caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
10. 1ª.- Procedimiento para la obtención de 4-imino-19-nor-A-homo-esteroid-trienos, cuyos dobles enlaces se encuentran en el anillo A, caracterizado porque un 3-imino- $\Delta^{1,4}$ -esteroid-dieno, que en la posición 10 lleva un grupo hidroximetílico esterificado capaz de reacción, se hace reaccionar con bases fuertes y, si se desea, en los compuestos obtenidos se liberan los grupos oxo catalizados existentes, se hidrolizan los grupos hidroxil esterificados o esterificados y/o se reducen los grupos 17-oxo existentes, en caso dado, bajo introducción de un resto hidrocarburo alifático inferior, saturado o insaturado y/o en los compuestos obtenidos se esterifican o esterifican los grupos hidroxilo existentes.
- 15.
- 20.
25. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como bases fuertes se emplean bases inorgánicas, preferentemente un hidróxido alcalino.
30. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como bases fuertes se emplean bases orgánicas, preferentemente aminas terciarias o secundarias, de cadena abierta o cíclicas.
- 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones



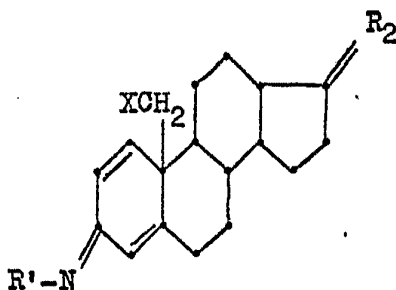
1ª - 3ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-imino- $\Delta^{1,4}$ -esteroid-dieno que en la posición 10 lleva un grupo hidroximetílico, que está esterificado con un ácido fuerte inorgánico u orgánico.

5. 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-imino- $\Delta^{1,4}$ -esteroid-dieno que en la posición 10 lleva un grupo hidroximetílico, que está esterificado con un hidrácido halogenado o un ácido sulfónico.

10.

6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-imino- $\Delta^{1,4}$ -esteroid-dieno de fórmula general:

15.



20.

en la que R_1 significa un grupo hidroxilo libre o esterificado o un grupo amino secundario o terciario, X significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción y R_2 significa un grupo oxo libre o cetalizado o un grupo hidroxilo en la posición β , libre, esterificado o esterificado, junto con un átomo de hidrógeno o un hidrocarburo inferior alifático, insaturado o saturado.

25.

7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-oximino-17-etilendioxi- $\Delta^{1,4}$ -

30.

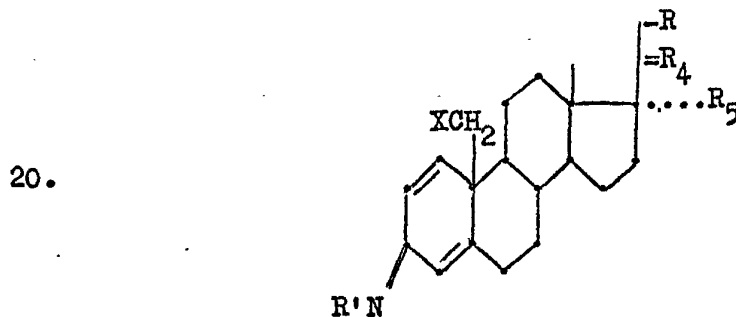


-androstadieno, que en la posición 19 lleva un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción.

5. 8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-oximino-17 α -metil-17 β -hidroxil- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno, que en la posición 19 lleva un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción.

10. 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea la semicarbazona del 3-oxo-17-etilendioxil- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno, que en la posición 19 lleva un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción.

15. 10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-imino- $\Delta^{1,4}$ -esteroid-dieno de fórmula general:



25. en la que R' significa un grupo hidroxil libre o esterificado o un grupo amino secundario o terciario, X significa un grupo hidroxilo esterificado capaz de reacción, R₃ significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterificado, R₄ significa un grupo oxo o cetalizado y R₅ significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado o R₃, R₄ y R₅ juntos representan un grupo bismetilendioxil.

30.



5. 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-imino- $\Delta^{1,4}$ -esteroid de la serie androstano, pregnano o colestano, que en la posición 10 lleva un grupo hidroximetílico esterificado, capaz de reacción.

10. 12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 5ª y 10ª, caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-oximino-17-hidroxi-20-etilendioxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno, que en la posición 19 lleva un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción.

15. 13ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 5ª caracterizado porque como producto de partida se emplea un 3-oximino- $\Delta^{1,4}$ -colestadieno, que en la posición 19 lleva un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción.

20. 14ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 13ª, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción.

15ª.- Procedimiento para la obtención de 4-imino-19-nor-A-homo-esteroid-trienos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

4 DIC. 1968

CIEBA SOCIEDAD ANÓNIMA,

I. GOMEZ ACEBO Y MODEY

En la Firma de F. Hernández Riba