

416879

14 07



P.- 54.962

416879

3.01.2
0A/6380-850

Int. Cl.:	007J//A61K
-----------	------------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2β -HIDRO-
XI-3 α -AMINO-ESTEROIDES
(Clase Internacional C07c, A61k)



416879

Este invento se refiere a nuevos 2 β -hidroxi-
-3 α -aminoesteroides y sales, ésteres y derivados N-ací-
licos de ellos, y a los modos de procedimiento para
su preparación.

5 Se conocen un cierto número de esteroides sus-
tituidos en la posición 2 β con un grupo hidroxilo y
en la posición 3 α con un grupo amino terciario (memo-
ria de patente británica 1.108.563) y se ha encontrado
que algunos de éstos poseen actividad anti-arrítmica.
10 Sin embargo, en niveles de dosis terapéuticas estos com-
puestos manifiestan también actividades indeseables ta-
les como actividad convulsiva y actividad anestésica
local, lo cual impide su utilización clínica. Sorpren-
dentemente se ha descubierto que esteroides de las se-
15 rias del androstano, del estrano y del pregnano susti-
tuidos en la posición 2 β con un grupo hidroxilo o acil-
oxi y en la posición 3 α con un grupo amino primario
son potentes agentes antiarrítmicos que virtualmente es-
tán desprovistos de actividades convulsivas o anestési-
20 cas locales. Además, los compuestos del invento no tie-
nen efectos estimuladores del sistema nervioso central,
mientras que los correspondientes compuestos amínicos
terciarios conocidos poseen tales efectos.

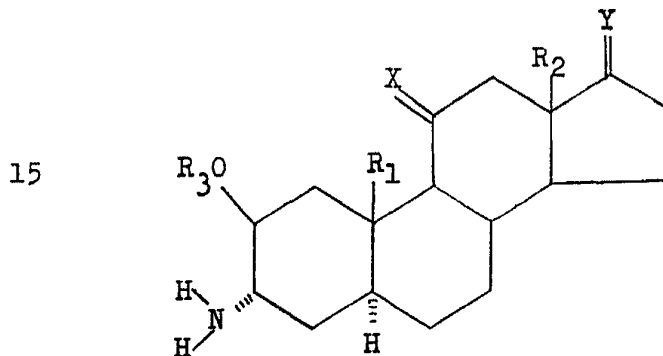
25 Por lo tanto estos nuevos amino primario-es-
teroides tienen una gran ventaja, con relación a los



416879

amino terciario - esteroides anteriormente descritos,
para utilizarse como agentes antiarrítmicos.

Por lo tanto, el presente invento se refiere
re a un nuevo grupo de esteroides de las series del an
drostano, del estrano y del pregnano que tienen en po-
5 posición 2 β un grupo hidroxilo o aciloxi y en posición 3 α
un grupo amino primario, y a sales y derivados N-acíli-
cos de los mismos. Un grupo importante y específico de
compuestos de acuerdo con el presente invento son los
10 nuevos compuestos de la fórmula:



20 en que
R₁ = hidrógeno o un grupo metilo;
R₂ = un grupo alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbo-
no;
R₃ = hidrógeno o un radical acilo;
25 X = H₂, H(OR₃) o O; y



416879

$Y = O, H(\beta OR_3), R_4(\beta OR_3), H(\beta COCH_3) \text{ o } H(\beta CHOR_3CH_3);$
en donde R_4 es un grupo alcoholo inferior saturado
o insaturado, y sales y derivados N-acílicos de es-
tos compuestos.

5 Los compuestos de acuerdo con el invento pue-
den ser preparados haciendo reaccionar un 2β -hidroxi-
- 3α -halo o 2β -aciloxi- 3α -halo-esteroide de las series
del androstano, del estrano o del pregnano con amoní-
co, después de lo cual los compuestos 2β -hidroxi- 3α -
10 -amínicos o 2β -aciloxi- 3α -amínicos obtenidos de este
modo pueden ser convertidos por métodos de por sí cono-
cidos en sus sales y/o pueden ser acilados en N.

La reacción se lleva a cabo de modo usual ca-
lentando a reflujo la mezcla durante algún tiempo, ge-
15 neralmente durante 1 a 60 minutos. El disolvente puede
ser un disolvente neutro tal como dioxano. Las sustan-
cias de partida, por ejemplo los 2β -hidroxi- 3α -halo-
-esteroides o 2β -aciloxi- 3α -halo-esteroides, pueden
ser preparadas haciendo reaccionar un Δ^2 -esteroide
20 de las series del androstano, del estrano o del pregna-
no con un ácido hipohalogenoso, por ejemplo N-bromo-
-acetamida o N-bromo-succinimida, o ácido perclórico
acuoso, seguido, si se desea, por acilación del grupo
 2β -hidroxi.

25 Un modo alternativo de preparación de los com

416879



puestos de acuerdo con el invento consiste en hacer reaccionar un $2\beta,3\beta$ -óxido-esteroide de las series del androstano, del estrano y del pregnano con amoníaco, después de lo cual el compuesto 2β -hidroxi- 3α -amínico obtenido de este modo puede ser convertido por métodos de por sí conocidos en derivados con agrupaciones 2β -aciloxi o 2β -aciloxi-N-aciloxi, y/o en sales de estos compuestos.

La reacción de aminación se puede llevar a cabo calentando conjuntamente los reaccionantes, usualmente en el margen de temperaturas de 60 a 250°C; puede utilizarse un disolvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo etanol, o un éter, por ejemplo glicol-monoalcohol-éter. La reacción se puede llevar a cabo de modo preferente bajo presión. Puede ser ventajoso llevar a cabo la presente reacción en presencia de agua.

Los $2\beta,3\beta$ -óxido-esteroides que se han de utilizar como materiales de partida pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de los 2β -hidroxi- 3α -halo-esteroides antes mencionados por tratamiento con álcalis.

Un método adicional para la preparación de los 3 -amino primario-esteroides de acuerdo con el presente invento consiste en hacer reaccionar un $2\beta,3\beta$ -

416879



-óxido-esteroide de las series del androstano, del estrano y del pregnano con bencilamina, después de lo cual el 2β -hidroxi- o 2β -aciloxi- 3α -bencilamino-esteroide es sometido a hidrogenólisis, por ejemplo por hidrogenación sobre un catalizador apropiado tal como paladio sobre carbón.

Un método alternativo adicional consiste en hacer reaccionar un $2\beta,3\beta$ -óxido-esteroide de las series del androstano, del estrano o del pregnano con una azida de metal alcalino para proporcionar el correspondiente 2α -hidroxi- 3α -azido-esteroide que es convertido en el 3β -hidroxi- 3α -amino primario-esteroide por reducción, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico. El 2β -hidroxi- 3α -azido-esteroide puede ser acilado en primer término para formar un 2β -aciloxi- 3α -azido-esteroide antes de reducir para proporcionar un 2β -aciloxi- 3α -amino-esteroide.

La conversión de los compuestos 3α -amínicos en sales de los mismos se puede llevar a cabo por tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido cítrico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido fumárico y similares, o con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.

416879



Un 2β -hidroxi- 3α -amino primario-esteroide puede ser convertido en el derivado mono-N-acílico por acilación con un anhídrido de ácido en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno; el
5 2β -hidroxi-N-acil- 3α -amino-esteroide resultante puede ser convertido ulteriormente en el 2β -aciloxi- $3\alpha'$ -acilamino-esteroide, por ejemplo por tratamiento con un anhídrido de ácido, que puede ser diferente del utilizado para acilar el grupo amino, en piridina.

10 Un 2β -aciloxi- 3α -amino primario-esteroide puede ser convertido en los derivados 2β -aciloxi- 3α -acilamínicos por tratamiento con un anhídrido de ácido, que puede ser diferente del existente en la posición 2, en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno.
15

Un grupo 17-oxo, si está presente, es reducido posiblemente a un grupo 17β -hidroxi, por ejemplo con NaBH_4 .

20 Los grupos hidroxilo libres, si están presentes en la molécula, pueden ser acilados.

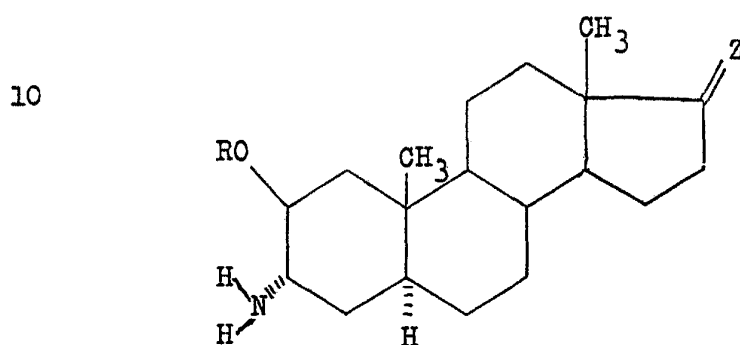
La acilación puede tener lugar en un ácido carboxílico orgánico, preferiblemente con un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, aromático o aralifático que tenga 1 a 18 átomos de carbono, tal
25 como ácido acético, ácido valérico, ácido caproico,



416879

ácido enántico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido benzoico y ácido β -fenil-propiónico, o con un derivado funcional de los mismos, tal como los anhídridos o cloruros de ácido.

5 Un grupo especial de los compuestos del invento es el grupo de esteroides que tiene la fórmula:



en que $Z = O, H(OH) \text{ o } COCH_3$, $R = H \text{ o acetilo}$, y las sales por adición de ácido y los derivados N-acetílicos de los mismos.

20 Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden ser administrados en la forma de preparados farmacéuticos, para cuyo fin son mezclados con excipientes apropiados para administración por vía oral o para inyección.

25 Tomando en cuenta experimentos con animales se consideran una dosis oral efectiva de 1 a 50 mg



416879

por kg de peso corporal, y una dosis intravenosa efectiva de 0,2 a 15 mg por kg de peso corporal.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento.

5

Ejemplo I

Una solución de ácido perclórico al 70% (60 ml) en agua (280 ml) fue añadida a una solución agitada de 5 α -androst-2-en-17-ona (200 g) en éter (1,15 litros) a 15°C seguido por adición en porciones de N-bromoacetamida (112 g) durante 10 minutos. Después de agitar durante 1 hora, el sólido cristalino blanco precipitado fue separado por filtración, lavado a neutralidad con éter y con agua, y cristalizado para dar 2 β -hidroxi-3 α -bromo-5 α -androstan-17-ona (172 g). La capa en éter del producto filtrado fue lavada a neutralidad, secada (sobre Na₂SO₄) y concentrada para dar una segunda tanda (28 g).

10

15

20

25

Las dos tandas (200 g) fueron suspendidas en metanol (1 litro), se añadió solución acuosa 10N de hidróxido de potasio (100 ml) y la mezcla destiló lentamente durante 45 minutos. La adición de agua hizo precipitar al producto en forma de un sólido de color blanco que fue separado por filtración, lavado con agua, secado y disuelto en éter.



416879

La cristalización en éter: gasolina ligera dió 2 β ,3 β -epoxi-5 α -androstan-17-ona (88 g).

Una solución del 2 β ,3 β -epóxido (30 g) en etanol (130 ml), agua (15 ml) y amoníaco líquido fue
5 calentada en un autoclave a 150°C durante 6 horas y la suspensión cristalina resultante fue evaporada hasta sequedad. Se añadieron agua (35 ml) y ácido acético (36 ml) y la solución fue mantenida a 90°C durante 1 hora, fue enfriada, y se añadió agua en exceso.
10 El material precipitado fue separado por filtración y el producto filtrado fue alcalinizado con solución acuosa 10N de hidróxido de potasio para precipitar un sólido de color blanco que fue separado por filtración, lavado a neutralidad con agua y disuelto en cloruro de metileno, la solución fue secada (sobre Na₂SO₄)
15 y concentrada, y se añadió éter para dar 2 β -hidroxi-3 α -amino-5 α -androstan-17-ona (14,3 g), punto de fusión 192-195°C, $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ (en cloroformo).

El tratamiento de 2 β -hidroxi-3 α -amino-5 α -
20 -androstan-17-ona con ácido clorhídrico en etanol proporcionó la sal por adición de ácido clorhídrico, punto de fusión 285°C (con descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +104,5^\circ$ (en etanol).

Los siguientes compuestos fueron preparados
25 de una manera similar:



416879

2 β -hidroxi-3 α -amino-5 α -androstan-11,17-diona,
2 β ,11 α -dihidroxi-3 α -amino-5 α -androstan-17-ona,
2 β ,11 β -dihidroxi-3 α -amino-5 α -androstan-17-ona,
2 β -hidroxi-3 α -amino-5 α -pregnan-20-ona,
5 2 β -hidroxi-3 α -amino-5 α -estran-17-ona,
3 α -amino-5 α -pregnan-2 β ,20 α -diol,
3 α -amino-5 α -pregnan-2 β ,20 β -diol,
3 α -amino-5 α -estran-2 β ,17 β -diol.
y sus sales por adición de ácido clorhídrico.

10

Ejemplo II

Una solución de azida de sodio (5,5 g) en
agua (22 ml) fue añadida a una solución de 2 β ,3 β -
-epoxi-5 α -androstan-17-ona (10 g) en dimetilacetami-
15 da (50 ml) y la solución en ebullición fue agitada
durante 2 horas, fue enfriada y el producto fue cris-
talizado en dicloruro de metileno:éter para propor-
cionar 2 β -hidroxi-3 α -azido-5 α -androstan-17-ona en
forma de un sólido cristalino (7,62 g), punto de fu-
20 sión 161-165°C, $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ (en cloroformo).

Esta azida (5 g) fue hidrogenada en meta-
nol (60 ml) sobre catalizador de paladio al 5% sobre
carbón (0,5 g) y el producto fue cristalizado en di-
cloruro de metileno:éter para proporcionar 2 β -hidro-
25 xi-3 α -amino-5 α -androstan-17-ona (3,56 g) que era

4-9-73



416879

idéntica a una muestra auténtica.

Ejemplo III

Una solución de 2 β , 3 β -epoxi-5 α -andros-
5 tan-17-ona (10 g) en agua (10 ml) y bencilamina (40
ml) fue puesta en ebullición a reflujo durante 5 ho-
ras, fue enfriada y el producto fue precipitado en
forma de un sólido de color blanco (13,8 g) mediante
la adición de agua. Una solución de este producto en
10 ácido acético (25 ml) y agua (25 ml) fue calentada a
90°C durante 45 minutos, fue enfriada, se añadió agua
(200 ml) y la suspensión se filtró. El producto fil-
trado se alcalinizó mediante la cuidadosa adición de
solución acuosa 10N en exceso de hidróxido de potasio
15 para precipitar un sólido de color blanco (13,8 g)
que fue separado por filtración, lavado bien con agua
y secado. La cristalización de este producto en diclo-
ruro de metileno:éter produjo 2 β -hidroxi-3 α -bencil-
amino-5 α -androstan-17-ona (10,58 g), punto de fusión
20 168-173°C.

El 3 α -bencilamino-2 β -ol (4 g) fue hidro-
genado en etanol (150 ml) sobre un catalizador de pa-
ladio al 5% sobre carbón (1,1 g) y el producto fue
cristalizado en dicloruro de metileno:éter para pro-
25 porcionar 2 β -hidroxi-3 α -amino-5 α -androstan-17-ona



416879

(2,2 g) idéntica a una muestra auténtica.

Ejemplo IV

5 Borohidruro de sodio (1,2 g) fue añadido
a una solución de 2 β -hidroxi-3 α -amino-5 α -andros-
tan-17-ona (3 g) en metanol (30 ml) y dicloruro de
metileno (9 ml), la solución fue agitada durante 6
horas y el dicloruro de metileno fue separado por
evaporación bajo presión reducida a 30°C. La adición
10 de agua hizo precipitar un sólido de color blanco que
fue separado por filtración, lavado con agua, seca-
do y cristalizado en dicloruro de metileno:éter pa-
ra proporcionar 3 α -amino-5 α -androstan-2 β ,17 β -diol
en forma de prismas (2,4 g), punto de fusión 218-
15 -227°C. La reacción con ácido clorhídrico proporcio-
nó la sal por adición de ácido clorhídrico.

De una manera similar se prepararon los
siguientes compuestos:

3 α -amino-5 α -androstan-2 β ,11 α ,17 β -triol
20 3 α -amino-5 α -pregnan-2 β ,20 β -diol
3 α -amino-5 α -estran-2 β ,17 β -diol.

Ejemplo V

25 Una solución de 2 β -hidroxi-3 α -amino-5 α -
-androstan-17-ona (6 g) en anhídrido acético (25 ml)

416879



y piridina (10 ml) fue mantenida a 90°C durante 45 minutos, la solución fue enfriada y se añadió cuidadosamente agua para precipitar un sólido. Este sólido fue separado por filtración, lavado con agua a neutralidad, secado y cristalizado en dicloruro de metileno:éter para dar 2β-acetoxi-3α-acetamido-5α-androstan-17-ona en forma de agujas (6,42 g), punto de fusión 227-229°C.

5

De una manera similar se prepararon los siguientes compuestos:

10

- 2β,17β-diacetoxi-3α-acetamido-5α-androstano
- 2β-acetoxi-3α-acetamido-5α-androstan-11,17-diona
- 2β,11α-diacetoxi-3α-acetamido-5α-androstan-17-ona
- 2β-acetoxi-3α-acetamido-5α-androstan-11β-ol-17-ona
- 15 2β,11α-diacetoxi-3α-acetamido-5α-androstan-17-ona
- 2β-acetoxi-3α-acetamido-5α-pregnan-20-ona
- 2β,20β-diacetoxi-3α-acetamido-5α-pregnano
- 2β-acetoxi-3α-acetamido-5α-pregnan-11,20-diona
- 2β,11α-diacetoxi-3α-acetamido-5α-pregnan-20-ona
- 20 2β-acetoxi-3α-acetamido-5α-pregnan-11β-ol-20-ona
- 2β,20β-diacetoxi-3α-acetamido-5α-pregnan-11-ona.

Ejemplo VI

2β-hidroxi-3α-amino-5α-androstan-17-ona (2,5 g) fue añadida a anhídrido acético (10 ml) a 20°C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos;

25

416879



5 casi de modo inmediato comenzó a separarse por cristalización un producto. Se añadió agua para precipitar completamente un sólido de color blanco (2,43 g) que fue separado por filtración, lavado con agua, se cado y cristalizado en dicloruro de metileno:éter para dar 2 β -hidroxi-3 α -acetamido-5 α -androstan-17-ona en forma de prismas (2,28 g), punto de fusión 239-243°C.

10 De una manera similar se prepararon los siguientes compuestos:

2 β -hidroxi-3 α -acetamido-5 α -androstan-11,17-diona
2 β ,11 α -dihidroxi-3 α -acetamido-5 α -androstan-17-ona
2 β ,11 β -dihidroxi-3 α -acetamido-5 α -androstan-17-ona
2 β -hidroxi-3 α -acetamido-5 α -pregnan-20-ona
15 2 β -hidroxi-3 α -acetamido-5 α -pregnan-11,20-diona
2 β ,11 α -dihidroxi-3 α -acetamido-5 α -pregnan-20-ona
2 β ,11 β -dihidroxi-3 α -acetamido-5 α -pregnan-20-ona

Ejemplo VII

20 Una solución de 2 β -hidroxi-3 α -azido-5 α -androstan-17-ona (5 g) en anhídrido acético (10 ml) y piridina (10 ml) fue calentada a 90°C durante 45 minutos. El producto fue tratado de la manera usual y cristalizado en hexano para proporcionar 2 β -acetoxi-3 α -azido-5 α -androstan-17-ona (4,4 g), punto
25

416879₁₀₄



de fusión 107-109°C.

Esta azida (2 g) fue hidrogenada en etanol (20 ml) sobre catalizador de paladio al 5% sobre carbón (0,5 g) para proporcionar 2 β -acetoxi-3 α -amino-5 α -androstano-17-ona que cristalizó en éter.

De una manera similar se prepararon los siguientes compuestos y sus sales de clorhidrato.

2 β -acetoxi-3 α -amino-5 α -androstano-11,17-diona

2 β ,11 α -diacetoxi-3 α -amino-5 α -androstano-17-ona

2 β -acetoxi-3 α -amino-5 α -androstano-11 β -ol-17-ona

2 β -acetoxi-3 α -amino-5 α -pregnano-20-ona

2 β -acetoxi-3 α -amino-5 α -estrano-17-ona.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 14 de Julio de 1972, bajo el N^o 33112/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

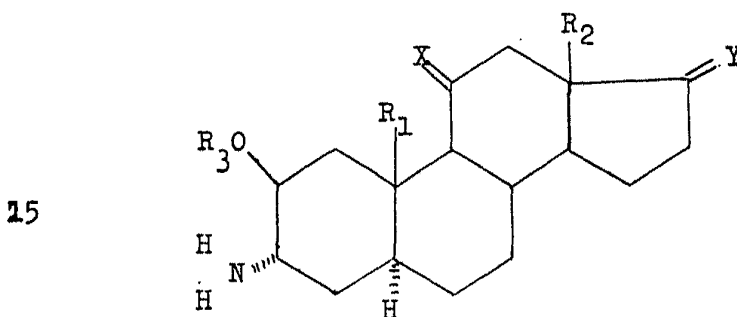


416879

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2 β -hidroxi-3 α -amino-esteroides, caracterizado porque se preparan nuevos compuestos que tienen la fórmula:



4-9-73

416879



en donde R_1 = hidrógeno o un grupo metilo; R_2 = un grupo alcoholilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; R_3 = hidrógeno o un radical acilo; $X = H_2$, $H(OR_3)$ o O ; e $Y = O$, $H(\beta OR_3)$, $R_4(\beta COCH_3)$ o $H(\beta CHOR_3CH_3)$, en donde R_4 es un grupo alcoholilo inferior saturado o in saturado, partiendo de un correspondiente 2β -hidroxi(aciloxi)- 3α -halo-esteroide de las series del androstano, del estrano o del pregnano, haciendo reaccionar dicho esteroide con amoníaco o con un álcali, seguido por reacción del $2\beta, 3\beta$ -óxido-esteroide obtenido con amoníaco o con una azida de metal alcalino y reducción del correspondiente 2β -hidroxi(aciloxi)- 3α -azido-esteroide, o con bencilamina e hidrogenólisis del correspondiente 2β -hidroxi(aciloxi)- 3α -bencilamino-esteroide, después de lo cual, si se desea, se esterifica cualquier grupo hidroxilo libre si éste está presente en la molécula, el grupo amino primario es acilado en N y/o se prepara su sal por adición de ácido haciendo reaccionar con un ácido.

2ª.- Procedimiento para la preparación de 2β -hidroxi- 3α -amino-esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

4-9-73

416879



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

Madrid,

P.A.

Arte

4-9-73
JAR.