

418422



P.- 55.413

67/910-MM/Hu
DIV. II

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.

entidad húngara

establecida en Gyömrői ut 21, Budapest, Hungría

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS

17-AZA ESTEROIDES SUSTITUIDOS EN LA POSICION

21"

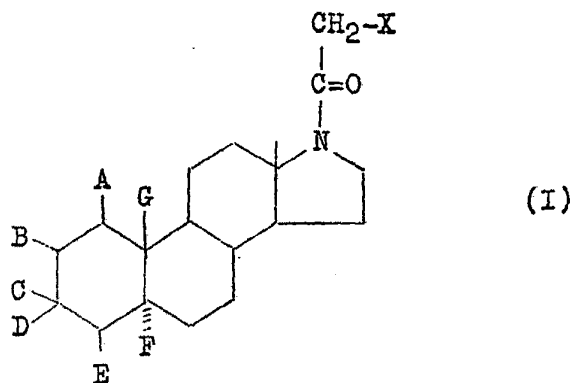
(Clase Internacional C07d)

24 NOV. 1973

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos 17-aza-esteroides sustituidos en la posición 21 y sus sales, que tienen la fórmula general I

5

10



en donde

- A y B representan, cada uno, un átomo de hidrógeno,
15 C es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido, preferiblemente un grupo éster o éter,
D, E y F representan, cada uno, un átomo de hidrógeno,
G es un grupo metilo si los compuestos son de tipo androstánico,
20 A y B, D y E, y F y G representan, cada uno, conjuntamente, un doble enlace,
C y D representan juntos un grupo oxo o un grupo oxo protegido, preferiblemente un grupo cetal,
X representa un grupo amino secundario o terciario,
25 sustituido.



24
1973

Los compuestos de la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas.

5 El yoduro de 21-piridinio-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, yoduro de 21-trietilamonio-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter y algunos otros compuestos de estructura semejante poseen una actividad semejante a la del curare, menos manifiesta que la del curare.

10 El 21-N-(N'-metil-piperazinil)-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, 3-etileno-dioxi-20-oxo-21-N-(N'-metil-piperazinil)-17-aza-5 -andros-
15 tano y algunos otros compuestos de estructura semejante, poseen actividad bacteriostática a una concentración de 1 a 5 mg/kg. Estos compuestos ejercen, asimismo, un efecto de disminución del colesterol en suero, sobre ratas, cuando se añaden por vía oral, a una dosis de 8 a 14 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 12 mg/kg de peso corporal.

20 Los compuestos de fórmula general I que tienen un anillo A aromático, no poseen actividades hormonales, características de los derivados de estrona.

25 Conforme a la invención, se proporcionan nuevos compuestos que contienen una cadena lateral de pregneno, que poseen un sustituyente de amino en la posición 21, unida al átomo de nitrógeno en la posición

24
NOV. 1975

17. No han sido descritos en la bibliografía 17-aza-
-esteroides de este tipo.

Otro de los objetos de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de los
5 compuestos que tienen la fórmula general I.

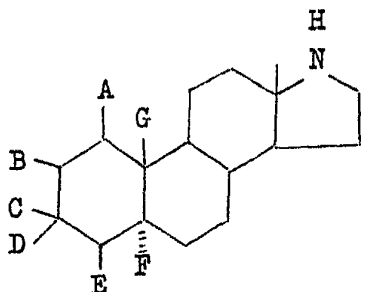
Conforme a la invención, los nuevos 21-sus-
tituido-17-aza-esteroides de fórmula general I, se pre-
paran por acilación de un compuesto de fórmula general
II - en donde A, B, C, D, E, F, G, AB, DE, FG y CD tie-
10 nen los mismos significados anteriormente establecidos-
con un compuesto de fórmula general III,



en la que X e Y representan, cada uno, un átomo de clo-
ro o bromo, conforme al método de Schotten-Baumann, y
sometiendo, opcionalmente, el 17-aza-20-oxo-21-halo-
-esteroide así obtenido, directamente o después de la
20 hidrólisis del grupo cetal en posición 3, a una reac-
ción de sustitución.

Los compuestos de la fórmula general II

25



(II)

5

10

15

20

25

se preparan a partir de 3-sustituido-16,17-dioxo-6-oximino-5 α -androstano ó 3-sustituido-16,17-dioxo-16-oximino-estra-1,3,5(10)-trieno derivados (Patente de EE.UU. N^o 3.135.772. Patente Alemana N^o 875.650) de la siguiente manera : El 16,17-dioxo-16-oximino-androstano o derivado de estrano, de partida, se disuelve en ácido acético glacial a una temperatura inferior al punto de ebullición del disolvente, y se aña de a la solución homogénea, un ácido mineral, preferiblemente ácido sulfúrico. La mezcla reaccionante se mantiene durante varias horas a una temperatura de 20 a 100^oC, según la estabilidad térmica del correspondiente derivado de oxima, después de lo cual la solución del producto en ácido acético glacial, se añade, gota a gota, a agua. El 16,17-seco-16,17-ácido dicarboxílico-5 α -androstano o derivado de estrano-imida separado, se separa por filtración, se lava y se seca.

Los compuestos anteriores pueden prepararse también sometiendo los correspondientes 16,17-seco-16-



-carbamoil-17-carbometoxi-androstanos o derivados de estrano, a cierre de anillo, en un medio alcalino.

La imida 16,17-seco-16,17-dicarboxilico, obtenida en la etapa anterior, se disuelve en un disolvente polar y se añaden simultáneamente, a la mezcla reaccionante, solución metanólica de bromo o hipoclorito sódico, así como una solución de alcóxido alcalino, preferiblemente solución de metoxido de sodio. La mezcla reaccionante se agita inicialmente a temperatura ambiente, y se continúa agitando en el punto de ebullición de la solución. Después de unos 30 minutos de agitación, se destila el disolvente, se tritura el residuo con agua, se separa por filtración el producto, se seca y se recristaliza. En esta etapa se forman los correspondientes 16-oxo-17-aza-5 α -androstano o derivados de estrano. Estos compuestos, de estructura de lactama, pueden prepararse también a partir de los correspondientes 16,17-seco-17-carbamoil-16-carbometoxi-5 α -androstanos o derivados de estrano. Conforme a este último método, la sustancia de partida se disuelve, preferiblemente, en metanol, y se trata con tetra-acetato de plomo, en el punto de ebullición de la mezcla. Se separan las sales de plomo y el producto obtenido se convierte en los correspondientes 16-oxo-17-aza-5 α -androstanos o derivados



de estrano, mediante hidrólisis alcalina. Los 16,17-
-seco-16-carbamoil-17-carbometoxi-derivados, pueden
convertirse también en los derivados de lactama, bajo
las condiciones de la degradación de Hoffmann.

5 Los compuestos preparados en la segunda eta-
pa -es decir los derivados de lactama- pueden conver-
tirse en los compuestos de fórmula general II, mediante
reducción con un hidruro metálico complejo. El 16-
-oxo-17-aza-5 α -androstano o derivado de estrano, de
10 partida, se disuelve en un disolvente etéreo, por ejem-
plo en tetrahidrofurano o dioxano, o en un disolvente
aromático, por ejemplo en benceno o tolueno, y se
trata con hidruro de litio y aluminio o con una solu-
ción bencénica de hidruro de sodio-bis-2-metoxi-etoxi-
15 -aluminio.

La mezcla reaccionante se hierve, preferiblemente,
durante varias horas bajo atmósfera de nitróge-
no, después de lo cual el exceso del agente reductor
se descompone mediante métodos convencionales, se se-
20 para por filtración el precipitado gelatinoso de hidró-
xidos de litio y aluminio que se separa, y se lava com-
pletamente. El filtrado y los lavados, reunidos se
evaporan y el producto que se obtiene se cristaliza o
convierte en una sal mineral del mismo, y se purifica
25 la sal.



La preparación de los compuestos de la fórmula general I, se describe con mayor detalle a continuación.

5 Un compuesto de fórmula general II, se disuelve o suspende en un disolvente aromático o alifático halogenado -preferiblemente en benceno o dicloro metano- con agitación vigorosa, y se añade a la solución o suspensión una solución de un hidróxido alcalino -preferiblemente una solución de hidróxido de 10 sodio. La mezcla se enfría a 0 - 5°C y se añade a la mezcla alcalina, gota a gota, con agitación vigorosa, un haluro α -halo-carboxílico, preferiblemente cloruro de cloroacetilo. Después de varias horas de agitación, se separa la fase orgánica, se lava completamente con agua, se seca, se evapora, y el derivado 17-aza- 15 -20-oxo-21-haloesteroide obtenido, se recristaliza, si es necesario.

Los compuestos de fórmula general I, en los que X representa un grupo amino secundario o terciario, 20 se preparan como sigue: El derivado 17-aza-20-oxo-21-halo-esteroide de partida, se disuelve en un disolvente inerte (por ejemplo en un alcohol, una cetona, un nitrilo o un éter, preferiblemente en acetona, etanol, acetonitrilo o tetrahidrofurano). y se hace reaccionar 25 con una amina, por ejemplo con dimetilamina, piperidina,



5 trietilamina, piridina, N-metilpiperazina o semejante,
a temperatura ambiente, o en el punto de ebullición
del disolvente, según sea la naturaleza del reactivo
de amina. Si el producto final se separa de la solu-
ción, el producto se aísla por filtración, mientras
que en los casos en que permanece disuelto, se evapo-
ra la solución, se tritura el residuo con agua, se
separa por filtración el producto, se seca, y se recrís-
taliza si es necesario. Los 21-(amino secundario o ter-
10 cionario)-20-oxo-17-aza-esteroides obtenidos, pueden
convertirse en sus sales, conforme a técnicas cono-
cidas.

15 La invención se explica en detalles, con ayu-
da de los Ejemplos siguientes. Los Ejemplos se propor-
cionan con el propósito de ilustración y no a título
de limitación.

Ejemplo 1

20 Yoduro de 21-piridinio-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-
-trieno-3-metiléter

25 Se disuelve 1 g de 21-cloro-20-oxo-17-aza-
-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, en 280 ml de ace-
tona y se añaden a la solución 1,3 g de yoduro de litio
y 1,7 ml de piridina. La mezcla reaccionante se calien-
ta a reflujo durante 4 horas, introduciendo nitrógeno.



El yoduro de 21-piridino-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5-(10)-trieno-3-metiléter, se filtra, se lava con acetona y se seca. Se obtienen 1,2 g (91%) de producto, P.F. : 239-240°C.

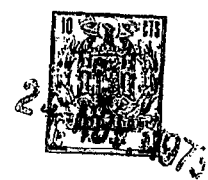
5 Análisis :
Calculado : C, 57,93% H, 6,02% N, 5,40% I, 24,49%
Encontrado: C, 57,80% H, 6,12% N, 5,35% I, 24,59%

Ejemplo 2

10 Yoduro de 21-trietilamonio-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5-(10)-trieno-3-metiléter

Se disuelve 1 g de 21-cloro-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, en 280 ml de acetona y se añaden a la solución 1,3 g de yoduro de litio y 2,5 ml de trietilamina. La mezcla reaccionante se hierve durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La sustancia que se separa, se separa por filtración, se lava con acetona y se seca. Se obtienen 1,3 g (86%) de yoduro de 21-trietilamonio-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, P.F. : 214-216°C (recristalizado en etanol).

15 Análisis:
Calculado: C, 57,77% H, 7,65% N, 5,18% I, 23,47%
25 Encontrado: C, 57,77% H, 7,80% N, 5,23% I, 23,47%



Ejemplo 3

21-N-(N'-metilpiperazinil)-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5-(10)-trieno-3-metiléter

5 Se disuelve 1 g de 21-cloro-20-oxo-17-aza-
-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, en la mezcla de
7,6 ml de benceno y 88 ml de acetonitrilo, y se añaden 0,3 g de N-metilpiperazina y 0,015 g de yoduro de sodio. La mezcla reaccionante se mantiene a 60°C duran
10 te 4 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de
ésto se destila el disolvente, se tritura con agua el residuo, se separa por filtración el precipitado que se separa, se lava completamente con agua y se seca. La base de esteroide obtenida, que funde a 155-157°C
15 se disuelve en etanol y se precipita el diclorhidrato correspondiente con ácido clorhídrico etanólico. Se recristaliza el producto en una mezcla de metanol y acetona. Se obtienen 1,3 g (93%) de diclorhidrato de
20 21-N(N'-metilpiperazinil)-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-
-trieno-3-metiléter, P.F. : 170-172°C.

Análisis :

Calculado : C, 72,93% H, 9,06% N, 10,21%

Encontrado: C, 73,00% H, 9,00% N, 10,25%

25



Ejemplo 4

3-Etilendioxi-20-oxo-21-N-(N'-metilpiperazinil)-17-
-aza-5 α -androstano

5 Se hacen reaccionar, como se describe en el
Ejemplo 3, 0,88 g de 21-cloro-20-oxo-17-aza-5 α -andros-
tano-3-etilencetal. Se obtiene 1 g (97%) de diclorhi-
drato de 3-etilendioxi-20-oxo-21-N-(N'-metilpiperazi-
10 nil)-17-aza-5 α -androstano, P.F. : 242-244 $^{\circ}$ C (recris-
talizado en metanol).

Análisis :

Calculado : C, 70,56% H, 9,86% N, 9,14%

Encontrado: C, 70,40% H, 9,86% N, 9,25%

15

Ejemplo 5

21-(N'-metilpiperazino)-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-
-trieno-3-metiléter

20

Se disuelven 2 g de 21-cloro-20-oxo-17-aza-
-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, en una mezcla de
150 ml de benceno y 170 ml de acetonitrilo, y se aña-
den 6 g de N-metilpiperazina. La mezcla reaccionante
se mantiene a 70 $^{\circ}$ C durante 6,5 horas, se separa por
destilación el disolvente, se tritura con agua el re-
25 síduo, se separa por filtración la sustancia que se

19-11-73



separa, se lava completamente con agua y se seca. La base de esteroide obtenida, que funde a 155-157°C, se disuelve en etanol y se hace reaccionar con ácido clorhidrico etanólico. La sustancia que se separa se cristaliza en una mezcla de metanol y acetona. Se obtienen 2,2 g (78%) de diclorhidrato de 21-(N'-metilpiperazino)-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, P.F. : 169-171°C

Análisis :

10	Calculado :	C, 72,93%	H, 9,06%	N, 10,21%
	Encontrado:	C, 72,58%	H, 8,91%	N, 10,00%

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Hungría, el 18 de Junio de 1970, bajo el N° RI-396, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

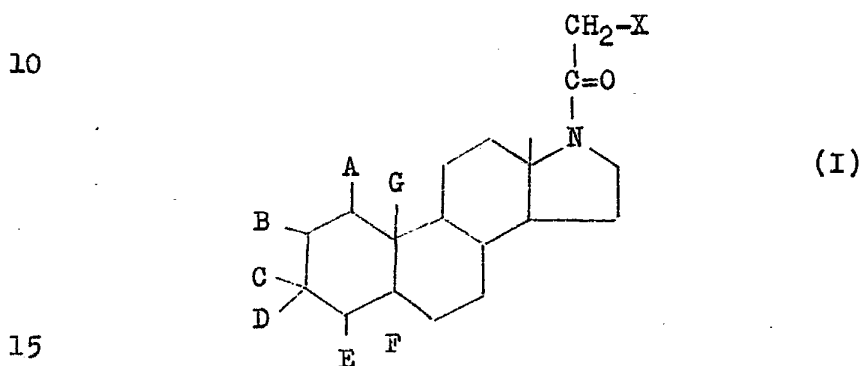
25

Los puntos de invención propia y nueva, que

19-11-73

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:

- 5 1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 17-aza-esteroides sustituidos en la posición 21 de la fórmula general I



en donde A y B representan, cada uno, un átomo de hidrógeno; C es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido, preferiblemente un grupo éster o éter; D, E y F representan, cada uno, un átomo de hidrógeno; G es un grupo metilo, si el compuesto es de tipo androstenico; A y B, D y E y F y G, representan, cada uno, juntos, un doble enlace C y D representan, juntos, un grupo oxo o un grupo oxo protegido, preferiblemente un grupo cetal; X representa un grupo amino secundario

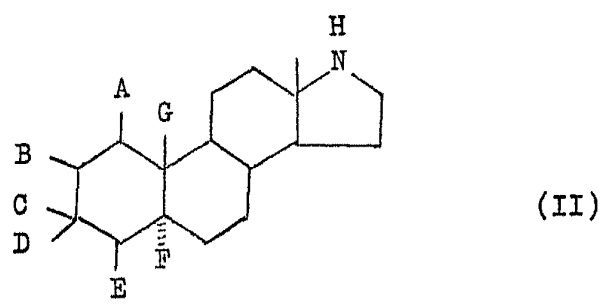
20

25



o terciario, sustituido; así como de sus sales y derivados de onio cuaternarios, en el que se acila, conforme al método de Schotten-Saumann, uno de los compuestos de la fórmula general II

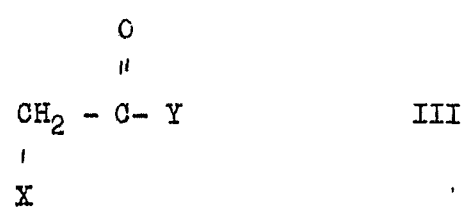
5



10

-en donde A, B, C, D, E, F, G, AB, DE, FG y CD tienen los mismos significados anteriormente indicados, con un compuesto de formula general III

15



20

-en donde Y y X representan un átomo de cloro y/o bromo, y el 17-aza-20-ceto-21-haloesteroide así obtenido, de fórmula general I, se hace reaccionar opcionalmente directamente o después de hidrolizar el grupo cetal situado en la posición 3, con una amina alifática de

25



1 a 6 átomos de carbono o con una amina cíclica que contiene uno o mas heteroátomos, y el compuesto obtenido se convierte, opcionalmente, en la sal por adición de ácido o sal cuaternaria del mismo.

5 2ª.- Un procedimiento según la Reivindicación 1ª, en el que la acilación se lleva a cabo con un haluro α -halo-carboxílico, preferiblemente con cloruro de cloroacetilo.

10 3ª.- Un procedimiento según las Reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que la acilación se lleva a cabo en un disolvente aromático o alifático halogenado, preferiblemente en benceno o diclorometano, en presencia de un hidroxido de metal alcalino, preferiblemente de hidróxido sódico.

15 4ª.- Un procedimiento según la Reivindicación 1ª, en el que la reacción de sustitución se lleva a cabo utilizando aminas de diferente clase.

20 5ª.- Un procedimiento, según la Reivindicación 1ª, o la Reivindicación 4ª, en el que la reacción de sustitución se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferiblemente en etanol, acetona, acetonitrilo o tetrahidrofurano.

25 6ª.- Un procedimiento según la Reivindicación 1ª, en el que los 17-aza-20-ceto-21-haloesteroides de formula general I, se convierten en los ésteres o ami



no derivados correspondientes, en presencia de yoduro de sodio o de litio, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno.

5 7ª.- Un procedimiento según la Reivindicación 1ª, en el que se hace reaccionar 21-cloro-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, con piridina, en presencia de yoduro de litio, obteniéndose el yoduro de 21-piridinio-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter.

10 8ª.- Un procedimiento según la Reivindicación 1ª en el que se hace reaccionar 21-cloro-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, con trietilamina, en presencia de yoduro de litio, obteniéndose el yoduro de 21-trietilamonio-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter.

15 9ª.- Un procedimiento según la Reivindicación 1ª, en el que se hace reaccionar 21-cloro-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter, con N-metilpiperazina, obteniéndose 21-(N'-metilpiperazino)-20-oxo-17-aza-estra-1,3,5(10)-trieno-3-metiléter.

20 10ª.- Un procedimiento según la Reivindicación 1ª, en el que se hace reaccionar 21-cloro-3,20-dioxo-17-aza-5 α -androstano-3-etilen-cetal, con N-metilpiperazina, obteniéndose 21-(N'-metilpiperazino)-3,20-dioxo-17-aza-5 α -androstano-3-etilencetal.

24 NOV 1973

11ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 17-aza esteroides sustituidos en la posición 21.

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

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

Madrid, 24 NOV 1973
P.A. Alberto de Elzaburu
Per fecha *Alra*