

PATENTE DE INVENCION

Case 1787-Spain.

Int. Cl.: C07D/A61K

423385

Memoria Descriptiva

sobre:

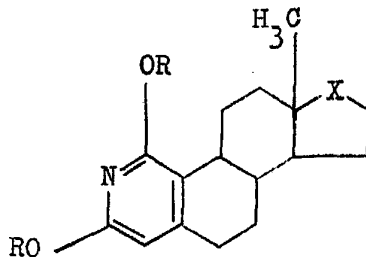
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,3-DIETERES DE
2-AZAESTRATRIENOS.

=====

Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar 2-azaestratrienos 1,3-dieterificados, de fórmula general:



(I)

en la que X es un radical carbonilo, β -hidroximetileno o α -alquil- β -hidroximetileno, en donde la porción alquilo contiene de 2 a 7 átomos de carbono; y R es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono.

5 Los grupos alquilo representados en la fórmula general anterior, vienen ejemplificados por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo e isómeros de cadena ramificada de los mismos.

10 Los grupos alquilino representados en la fórmula general anterior, vienen ejemplificados por etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo e isómeros de cadena ramificada de los mismos.

15 Los compuestos obtenidos según esta invención, exhiben valiosas propiedades farmacológicas tal y como es evidente por su capacidad para movilizar lípidos desde depósitos de almacenamiento al interior de la corriente sanguínea. Estas propiedades mobilizadoras de lípidos son evidenciadas por la actividad en el siguiente ensayo:

20 Un grupo de 8 ratas macho, con un peso de 180-220 g, se mantiene durante 6 días con una dieta rica en sucrosa, consistente en:

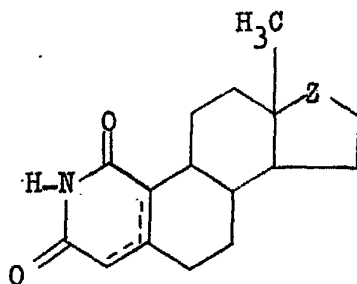
<u>Ingrediente</u>	<u>% en peso</u>
Sucrosa	68 %
Caseína	18 %
25 Aceite de maíz	5 %
Sal	4 %
Vitamina	2 %
Celulosa	3 %

30 Después de 7 - 10 días, los animales son inyectados subcutáneamente con la dosis elegida del compuesto a ensayar,

manteniéndose con la dieta como anteriormente se ha descrito. El compuesto a ensayar se administra en un vehículo adecuado, tal como salina o aceite de maíz, en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal. Durante el periodo de 10 días, se miden y registran el consumo de alimentos y los pesos corporales. En la noche del décimo día, los animales permanecen sin alimento alguno y se toman muestras de plasma a la mañana siguiente para determinar los niveles de colesterol y triglicérido. Estos valores son comparados con los de un grupo de control tratado del mismo modo excepto la omisión del compuesto a ensayar. Un compuesto que causa un incremento significativo ($P \leq 0,05$) en los niveles de colesterol y triglicéridos, es evaluado como un agente activo mobilizador de lípidos.

En adición, los compuestos de fórmula (I) poseen propiedades antiprotozoarias, antifungales y antihelmínticas.

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I), comprende poner en contacto un compuesto de fórmula:



(II)

en la que Z es un radical carbonilo ó β -hidroximetileno y las líneas de trazos indican la presencia de un doble enlace en cualquiera de las posiciones 4 ó 5(10) del núcleo esteroide, con un agente alquilante.

Ejemplos de agentes alquilantes adecuados son diazoalcanos, haluros de alquilo y una base apropiada, tal como car

bonato de plata y fluorborato de trialquiloxonio, tal como fluorborato de trietiloxonio. El reactante diazoalcano es el preferido. La reacción se efectúa normalmente a una temperatura de -78°C a 50°C , variando el período de tiempo necesario inversamente con la temperatura, siendo una gama adecuada la de 15 minutos a 8 horas. La presión no es crítica. Los disolventes empleados son alcoholes inferiores o éteres para el reactante diazoalcano.

Por ejemplo, una mezcla de 2-azaestr-5(10)-eno-1,3,17-triona y 2-azaestr-4-eno-1,3,17-triona se convierte a una mezcla de 2-aza-1,3-dimetoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y N-metil-2-aza-3-metoxiestra-3,5(10)-dieno-1,17-diona, mediante reacción con diazometano. Estos productos son separados cromatograficamente.

La sustitución del diazometano por un diazoalcano superior (por ejemplo, diazoetano) proporciona los correspondientes derivados 1,3-dialcoxi y N-alkil-3-alcoxi de la presente invención.

Los fluorboratos de trialquiloxonio (reactivos de Meerwein) constituyen otra clase adecuada de agentes alquilantes. Los disolventes empleados son dióxido de azufre líquido o cloruro de metileno. Las condiciones de reacción son las ya descritas en la técnica anterior para este reactivo. Este agente alquilante solamente trabajará sobre compuestos de fórmula (II) en donde Z es carbonilo. Por ejemplo, una mezcla de 2-azaestr-5(10)eno-1,3,17-triona y 2-azaestr-4-eno-1,3,17-triona se convierte a una mezcla de 2-aza-1,3-dietoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y N-etil-2-aza-3-etoxiestra-3,5(10)-dieno-1,17-diona, mediante reacción con fluorborato de trietiloxonio.

La alquilación antes descrita puede efectuarse sobre

la mezcla de los isómeros 4-eno y 5(10)-eno, o sobre cualquiera de los isómeros por sí solos. El producto formado será la mezcla alquilada como anteriormente se ha descrito.

5 Un proceso altamente deseable para la producción de compuestos de fórmula (I) en donde X es un radical α -alquil- β -hidroximetileno, comprende la alquilación, de forma conocida, de los correspondientes compuestos de fórmula (I) en donde X es carbonilo. De este modo, se pone en contacto un compuesto 17-ceto de fórmula (I) con un agente alquilante adecuado se-
10 guido, si es necesario, por la descomposición del producto de adición organometálico resultante, para proporcionar el correspondiente compuesto 17 α -alquil-17 β -hidroxi de fórmula (I). El término "agente alquilante adecuado", se refiere a aquellos reactivos organometálicos capaces de reaccionar con una
15 agrupación carbonilo, para formar su producto de adición organometálico. Estos reactivos organometálicos incluyen haluros de alquilmagnesio y haluros de alquilzinc, empleados bajo las condiciones de la reacción de Grignard, y también alquil-litios, alquil-sodios y alquil-potasios. Un agente alquilante es un alquil-litio, adecuadamente empleado en forma de un complejo de etilendiamina. Sin embargo, es evidente que podrían utilizarse en su lugar las sales de metales alcalinos de alquinos, en presencia de una base fuerte. Dichas bases incluyen hidróxidos alcalinos (por ejemplo, hidróxido potásico) y alcóxidos alcalinos (por ejemplo, terc-butóxido de potasio).
20 Disolventes adecuados para la reacción de alquilación incluyen tetrahidrofurano, éter, glicoléteres y dioxano, dependiendo evidentemente el disolvente a elegir de los reactivos particulares empleados. La reacción de alquilación se efectúa preferiblemente a temperaturas de 20°C o inferiores, siendo una ga-
25
30

ma óptima de temperaturas la de -78°C a 20°C . El periodo de tiempo para llevar a cabo la reacción varía inversamente con la temperatura, siendo una gama óptima la de 0,5 a 24 horas. La presión no es crítica.

5 Normalmente, se pone en contacto 2-aza-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona con bromuro de etinilmagnesio y el aducto resultante se descompone por medio de ácido clorhídrico diluido para proporcionar el 2-aza-17 α -etinil-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17 β -ol.

10 Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en donde X es un radical β -hidroximetileno, comprende la reducción de los compuestos de fórmula (I) en donde X es carbonilo, con un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro sódico, hidruro de tri-t-butoxialuminio) de forma conocida. Disolventes adecuados son tetrahidrofurano, 15 éter o benceno. Adicionalmente, los 17-alcoholes pueden obtenerse por hidrólisis de 6 β ,19-epoxi-2-oxaandrost-4-eno-1,3,17-triona con hidróxido sódico acuoso, reducción del grupo 17-ceto con borohidruro sódico, reciclización y acetilación con anhídrido acético, para formar 17 β -acetoxi-6 β ,19-epoxi-20 2-oxaandrost-4-eno-1,3-diona, seguido por la conversión de esta última sustancia a los correspondientes compuestos de esta invención mediante la secuencia de reacción indicada más adelante para la preparación de los compuestos de fórmula 25 (II).

Los compuestos de fórmula (II) se preparan utilizando como material de partida el ácido 6 β ,19-epoxi-17 β -hidroxi-1-oxo-A-nor-1,2-secoandrost-e-en-2-oico. La oxidación de este aldehído-ácido, normalmente con el reactivo de Jones, es 30 decir ácido crómico acuoso, proporciona el anhídrido, es decir

2-oxa-6 β ,19-epoxiandroster-4-eno-1,3,17-triona. La conversión de este anhidro a la correspondiente imida, es decir 2-aza-6 β ,19-epoxiandroster-4-eno-1,3,17-triona, se efectúa por reacción con acetato amónico en ácido acético. La rotura del enlace epóxido, convenientemente por reacción con zinc y acetato de plata, se traduce en la formación de 2-aza-19-hidroxiandroster-5-eno-1,3,17-triona. La oxidación del grupo 10 β -hidroximetilo con el citado reactivo de Jones, seguido por el tratamiento con una solución etanólica de hidróxido sódico, proporciona, como una mezcla, 2-azaestr-5(10)-eno-1,3,17-triona y 2-azaestr-4-eno-1,3,17-triona.

La invención se describirá más completamente en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se ofrecen solamente con fines ilustrativos y no deben ser considerados como limitativos de la invención, tanto en el espíritu como en el alcance, ya que para los expertos en la técnica serán evidentes otras modificaciones, tanto en materiales como en métodos. Las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades de materiales en partes en peso, a menos que se especifique que se trata de partes en volumen. La relación entre partes en peso y partes en volumen es igual a la existente entre gramos y ml. Los máximos infrarrojos fueron determinados en una solución clorofórmica y se ofrecen en micras. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron con un instrumento de 60-megaHertz empleando tetrametilsilano como referencia interna, y se indican en Hertz. Los máximos ultravioleta fueron determinados en solución metanólica a una concentración de 1 mg %, a temperatura ambiente, y se ofrecen en milimicras indicándose por (ϵ) el coeficiente de extinción molecular.

PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

EJEMPLO A

A una solución de 4,85 partes de ácido 6 β ,19-epoxi-17 β -hidroxi-1-oxo-1,2-seco-A-norandrost-3-en-2-oico en 158 partes de acetona, enfriada a -15°C aproximadamente, se añaden 10 partes en volúmen de una solución acuosa 8N en trióxido de cromo y 8N en ácido sulfúrico, en una proporción tal que la temperatura se mantiene por debajo de -5°C . Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se deja reposar durante unas 16 horas a 0°C aproximadamente, en cuyo tiempo el oxidante en exceso se destruye por la adición de una pequeña cantidad de isopropanol. El precipitado presente se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida, tras lo cual se diluye con unas 100 partes de agua mientras se agita. El producto precipitado se separa por filtración y el filtrado se extracta varias veces con cloroformo. Los extractos cloroformicos se combinan, se lavan con bicarbonato sódico acuoso al 5 %, se secan entonces sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolvente a presión reducida, para proporcionar una cantidad adicional de producto. Las diversas fracciones de producto en bruto se combinan y se purifican por recristalización en acetona, proporcionando de este modo 6 β ,19-epoxi-2-oxaandrost-4-eno-1,3,17-triona, que funde a unos $263-264^{\circ}\text{C}$. Este compuesto exhibe un máximo de absorción ultravioleta en aproximadamente 223 m μ ($\epsilon = 8.550$).

EJEMPLO B

A una solución caliente consistente en 125 partes de acetato amónico en 158 partes de ácido acético, se añaden 17,1 partes de 6 β ,19-epoxi-2-oxaandrost-4-eno-1,3,17-triona y la mezcla de reacción resultante se calienta a la temperatu-

ra de reflujo durante unos 90 minutos. Al término de este tiempo, la mezcla se enfría y se diluye con unas 500 partes de agua, efectuando de este modo la precipitación del producto en bruto. Se aísla más producto en bruto por concentración del filtrado y enfriamiento. El filtrado resultante se extrae con cloroformo y el extracto orgánico se extrae con hidróxido sódico acuoso al 5 %. El extracto alcalino se acidifica por adición de ácido clorhídrico diluido, obteniéndose de este modo más producto en bruto. Las fracciones de producto en bruto se combinan y se purifican por recristalización en ácido acético acuoso, para proporcionar 5 β ,19-epoxi-2-azaandro-4-eno-1,3,17-triona, cuyo compuesto funde a 290-292°C aproximadamente con descomposición. El compuesto exhibe un máximo de absorción ultravioleta en aproximadamente 220 m μ mientras que los máximos de absorción infrarroja se observan en 2,96 y 5,80 μ aproximadamente. Los máximos de resonancia magnética nuclear se observan en 60, 232, 240, 257, 265, 294, 299 y 351 Hertz.

Se prepara el correspondiente compuesto 17 β -acetoxi por reacción de 12 partes de 6 β ,19-epoxi-2-oxaandro-4-eno-1,3,17-triona (preparada en el ejemplo A) con 3,2 partes de hidróxido sódico en agua, para formar una lechada que se hace reaccionar entonces con 1,45 partes de borohidruro sódico en agua, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico 6N para obtener un precipitado blanco. La recristalización del producto en acetona acuosa proporciona el ácido 6 β ,19-epoxi-17 β -hidroxi-1,2-seco-A-norandro-3-eno-1,2-dioico hidratado, que funde a unos 278 - 281°C. Se calientan a reflujo 12,4 partes del ácido 6 β ,19-epoxi-17 β -hidroxi-1,2-seco-A-norandro-3-eno-1,2-dioico con 81 partes de anhídrido acético, se enfría

y se diluye con agua. Se forma un precipitado gomoso que se separa por filtración y se recristaliza en acetona, para obtener 17 β -acetoxi-6 β ,19-epoxi-2-oxaandrost-4-eno-1,3-diona, que funde a unos 242 - 243°C. Una mezcla consistente en 90 partes de acetato amónico y 110 partes de ácido acético glacial, se calienta hasta lograr que la mezcla sea homogénea, tras lo cual se añaden 13,3 partes de 17 β -acetoxi-6 β ,19-epoxi-2-oxaandrost-4-eno-1,3-diona. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de ebullición, en una atmósfera de nitrógeno, durante 1 - 2 horas aproximadamente, tras lo cual se enfría y diluye con unas 250 partes de agua. El producto en bruto precipitado se aísla por filtración y se recristaliza en etanol acuoso para producir 17 β -acetoxi-2-aza-6 β ,19-epoxiandrost-4-eno-1,3-diona pura, que funde con descomposición a unos 331 - 332°C. Este compuesto exhibe un máximo de absorción ultravioleta en aproximadamente 220 m μ . Los máximos de absorción infrarroja se observan en 2,95, 5,82 y 5,93 μ . En una mezcla de deuterocloroformo y ácido deuterotrifluoracético, los máximos de resonancia magnética nuclear se observan en aproximadamente 55, 125, 232, 241, 258, 267, 293-98 y 362 Hertz.

EJEMPLO C

A una solución de 13,3 partes de 6 β ,19-epoxi-2-azaandrost-4-eno-1,3,17-triona en 474 partes de etanol conteniendo 420 partes de ácido acético glacial y 200 partes de agua, en una atmósfera de nitrógeno, se añaden 38 partes de acetato de plata y 260 partes de polvo de zinc. La mezcla de reacción resultante se agita vigorosamente con calentamiento a la temperatura de reflujo, durante 2 horas aproximadamente. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra parcialmente

bajo presión reducida. A esta solución se añaden entonces
unas 1.000 partes de agua y la solución turbia resultante se
extracta varias veces con cloroformo. Los extractos combina-
dos se lavan con cloruro sódico acuoso saturado, tras lo cual
5 se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa el disolven-
te bajo presión reducida, para obtener un residuo oleoso. La
trituration de este aceite con éter produce un sólido, que se
recristaliza en etanol acuoso para proporcionar 2-aza-19-hi-
droxiandrost-5-eno-1,3,17-triona que funde a unos 231-236°C
10 con descomposición. Los máximos de absorción infrarroja se ob-
servan en 2,97, 5,75, 5,85/ μ . Los máximos de resonancia magné-
tica nuclear se observan en aproximadamente 58, 181, 190, 217,
232, 243, 247, 258 y 348 Hertz.

De forma similar, cuando en el procedimiento ante-
rior se emplea una cantidad equivalente de 17 β -acetoxi-2-aza-
15 6 β ,19-epoxiandrost-4-eno-1,3-diona, se obtiene, después de
la recristalización en etanol acuoso, 17 β -acetoxi-2-aza-19-
hidroxiandrost-5-eno-1,3-diona, que funde a unos 210-216°C.
Este compuesto exhibe un máximo de absorción infrarroja en
20 aproximadamente 2,95, 5,75 y 5,83/ μ y, en deuterocloroformo,
los máximos de resonancia magnética nuclear se encuentran en
aproximadamente 52, 122, 179, 197, 215, 230, 240, 245, 255 y
355 Hertz.

EJEMPLO D

25 A 8,15 partes de 2-aza-19-hidroxiandrost-5-eno-1,3,
17-triona disueltas en 237 partes de acetona, se añaden, a unos
-10°C, 15 partes en volumen de una solución acuosa 8N en tri-
óxido de cromo y 8N en ácido sulfúrico, en una proporción tal
que la temperatura permanece por debajo de -5°C. Después de
30 agitar a esta temperatura durante 1 hora aproximadamente, el

oxidante en exceso se destruye por la adición de una pequeña cantidad de isopropanol y el precipitado formado se aísla por filtración. El filtrado se separa del disolvente por destilación a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en una solución consistente en 39,5 partes de metanol y 50 partes en volumen de hidróxido sódico acuoso al 5 %. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante unos 30 minutos, tras lo cual se enfría y acidifica por adición de ácido acético glacial. La extracción de dicha mezcla acídica con cloroformo proporciona una solución orgánica, la cual se lava con cloruro sódico acuoso saturado, se seca entonces sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo oleoso resultante se tritura con acetona para proporcionar, como un sólido amorfo, una mezcla de 2-azaestr-5(10)-eno-1,3,17-triona y 2-azaestr-4-eno-1,3,17-triona. Este producto exhibe un máximo de absorción ultravioleta en 326 m μ . ($\epsilon = 2900$) y un máximo en aproximadamente 244 m μ . ($\epsilon = 5800$). En deuterocloroformo, los máximos de resonancia magnética nuclear se encuentran en 55, 199 y 360 Hertz.

El correspondiente compuesto 17 β -acetoxi se forma por el empleo de una cantidad equivalente de 17 β -acetoxi-2-aza-19-hidroxiandrost-5-eno-1,3-diona en el procedimiento anterior, mediante la adición de isopropanol. El precipitado formado se filtra para obtener una mezcla consistente en 17 β -acetoxi-2-aza-10 β -formilestr-5-eno-1,3-diona y 17 β -acetoxi-2-aza-10 β -carboxiestr-5-eno-1,3-diona. A 2,5 partes de la mezcla en metanol, se añaden 25 partes en volumen de hidróxido sódico acuoso al 5 % en una atmósfera de nitrógeno. La solución se calienta y se neutraliza entonces con ácido acético. La mezcla

resultante se diluye con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro sódico para formar dos capas distintas. Estas dos capas se separan y la solución acuosa se extracta varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con acetato sódico acuoso al 5 %, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad bajo presión reducida. La recristalización del producto sólido en bruto resultante en acetona proporciona, como el solvato de acetona, 2-aza-17 β -hidroxiestr-5(10)-eno-1,3-diona y 2-aza-17 β -hidroxiestr-4-eno-1,3-diona que funde a unos 165,5 - 166,5 $^{\circ}$ C. Este producto solvatado exhibe máximos de absorción ultravioleta en aproximadamente 320 m μ (ϵ = 2260) y 243 m μ (ϵ = 6100). En una mezcla de deuterocloroformo y ácido deuterotrifluoroacético, el producto exhibe máximos de resonancia magnética nuclear en 49, 50, 232 y 378 Hertz.

PREPARACION DE LOS PRODUCTOS FINALES

EJEMPLO 1

Una lechada consistente en 3,75 partes de una mezcla de 2-azaestr-5(10)-eno-1,3,17-triona y 2-azaestr-4-eno-1,3,17-triona en 150 partes en volumen de una mezcla éter-metanol 1:1, se enfría a unos -5 $^{\circ}$ C y se añade diazometano etéreo hasta que la presencia de reactivo en exceso se evidencia por la persistencia de un color amarillo. Durante la adición, la temperatura se mantiene por debajo de 0 $^{\circ}$ C. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Se almacena a dicha temperatura durante unas 2 horas, tras lo cual se separa el disolvente por destilación a presión reducida. El agente resultante se purifica por cromatografía sobre ácido silícico empleando benceno y benceno-acetato de etilo como disolvente de elución. Las fracciones

5 iniciales proporcionan el producto en bruto, el cual se purifica por recristalización en hexano, rindiendo de este modo la 2-aza-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona pura, que funde a unos 125,5-127,5°C. Este compuesto exhibe máximos de absorción ultravioleta en aproximadamente 281 m μ . ($\epsilon = 7000$), máximos de absorción infrarroja en aproximadamente 5,75, 6,21 y 6,35 μ y máximos de resonancia magnética nuclear, en deutero-cloroformo, en aproximadamente 57, 233, 236 y 364 Hertz.

10 Las últimas fracciones proporcionan un producto, que se purifica por recristalización en acetona para producir N-metil-2-aza-3-metoxiestra-3,5(10)-dieno-1,17-diona, que funde a unos 219-222°C. Este compuesto exhibe máximos de absorción ultravioleta en aproximadamente 305 m μ ($\epsilon = 10.100$) y 235 m μ ($\epsilon = 5.200$), máximos de absorción infrarroja en aproximadamente 5,75, 6,05 y 6,45 μ y máximos de resonancia magnética nuclear, en deutero-cloroformo, en aproximadamente 56, 204, 231 y 318 Hertz.

EJEMPLO 2

20 Se enfrían a unos -70°C, bajo nitrógeno, 44,5 partes de tetrahidrofurano y se pasa a través del mismo gas acetileno durante un período de unos 45 minutos. A la solución resultante se añaden entonces 6,5 partes en volumen de bromuro de etilmagnesio etéreo 3N y se retira el baño de enfriamiento para permitir que la solución se caliente a temperatura ambiente. En este momento, se añaden, en un período de unos 5 minutos, 1,05 partes de 2-aza-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona disueltas en 8,9 partes de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y cuarto, al final de cuyo tiempo se añaden gota a gota, con enfriamiento, 25 partes en volumen de ácido clorhídrico 1N. La

25

30

mezcla se distribuye entre agua y cloroformo y la capa acuosa se separa, y se extrae con porciones frescas de cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavan sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 5 % y cloruro sódico acuoso saturado, se secan sobre sulfato sódico anhídrido y se separa el disolvente a presión reducida. El residuo oleoso resultante se disuelve en una mezcla de éter y hexano y la solución resultante se decolora con carbón activo. La solución decolorada se concentra a presión reducida y la solución restante se decanta del sólido amorfo formado. La solución decantada se decolora de nuevo después de la adición de hexano, tras lo cual los disolventes se destilan bajo presión reducida, para proporcionar un producto oleoso. Este producto oleoso se cristaliza tras reposo, se purifica entonces por trituración con pentano para proporcionar 2-aza-17 α -etinil-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol puro, que funde a unos 101-105°C. Este compuesto exhibe máximos de absorción ultravioleta en aproximadamente 281 m μ (ϵ = 7.350) y 230 m μ (ϵ = 9.200), máximos de absorción infrarroja en aproximadamente 2,77, 3,02, 6,22, 6,90 y 7,23 μ , y máximos de resonancia magnética nuclear, en deutero-cloroformo, en aproximadamente 55, 156, 233, 235 y 362 Hertz.

EJEMPLO 3

A una parte de 2-aza-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 20 partes de metanol, se añaden gota a gota 0,3 partes de borohidruro sódico. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual el agente reductor en exceso se destruye por adición de acetona. El disolvente se reduce a la mitad del volumen original bajo presión reducida. Se añade agua para proporcionar, como precipitado, 2-aza-1,3-dimetoxiestra-

1,3,5(10)-trien-17 β -ol, que funde a unos 147-149°C.

EJEMPLO 4

Una solución consistente en una mezcla de 0,5 partes de 2-aza-17 β -hidroxiestr-5(10)-eno-1,3-diona y 2-aza-17 β -
5 hidroxiestr-4-eno-1,3-diona en 39,5 partes de metanol, se enfría a 0-5°C, bajo nitrógeno, y se añade diazometano estéreo en un periodo de unas 3 horas hasta que persiste un exceso del reactivo. En este momento, un cromatograma de capa delgada indica la ausencia de material de partida. La solución se deja
10 calentar a temperatura ambiente a la vez que el reactivo en exceso se evapora bajo una corriente de nitrógeno. La separación de los disolventes a presión reducida, proporciona un residuo oleoso, que se purifica en una columna cromatográfica de ácido silícico, empleando como eluentes benceno y mezclas de benceno-
15 acetato de etilo. Los primeros eluados proporcionan, después de la recristalización, el etanol acuoso, el 2-aza-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol puro, que funde a unos 147,5 - 148,5°C. Este compuesto exhibe máximos de absorción ultravioleta en aproximadamente 281 m μ ($\epsilon = 7.300$) y 230 m μ . ($\epsilon =$
20 9.200), máximos de absorción infrarroja en aproximadamente 2,75, 6,22, 6,85 y 7,20 μ y, en deuterocloroformo, máximos de resonancia magnética nuclear en aproximadamente 48, 132, 135 y 362 Hertz. Los últimos eluados proporcionan, después de la recristalización en acetona acuosa pura, N-metil-2-aza-17 β -
25 hidroxi-3-metoxiestra-3,5(10)-dien-1-ona pura que funde con descomposición a unos 242-244°C. El compuesto exhibe máximos de absorción ultravioleta en 306 m μ . ($\epsilon = 9.350$) y en 235 m μ . ($\epsilon = 5.100$), máximos de absorción infrarroja en aproximadamente 2,75, 6,05 y 6,45 μ y, en deuterocloroformo, máximos de re-
30 sonancia magnética nuclear en aproximadamente 58, 203, 230 y

316 Hertz.

EJEMPLO 5

5 El empleo de una cantidad equivalente de diazoetano en el procedimiento del ejemplo 1, se traduce en la 2-aza-1,3-dietoxiestra-1,3,5(10)trien-17-ona, que exhibe máximos de absorción ultravioleta en aproximadamente 281 m μ ($\xi = 7.000$) y 230 m μ ($\xi = 8.800$) y máximos de resonancia magnética nuclear, en deuterocloroformo, en aproximadamente 57 y 364 Hertz y N-etil-2-aza-3-etoxiestra-3,5(10)-diero-1,17-diona que exhibe máximos de absorción ultravioleta en aproximadamente 305 m μ ($\xi = 10.100$) y 235 m μ ($\xi = 5.200$).

10

EJEMPLO 6

15 Cuando en el ejemplo 2 se sustituye el acetileno y el bromuro de etilmagnesio por 10 partes de 1-bromo-2-butina y 2 partes de magnesio, se produce el 2-aza-17 α -(2-butinil)-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -cl que exhibe máximos de absorción ultravioleta en aproximadamente 281 m μ ($\xi = 7.350$) y 230 m μ ($\xi = 9.200$) y máximos de resonancia magnética nuclear en aproximadamente 55, 233, 235 y 362 Hertz.

15

EJEMPLO 7

20 A 1 parte de una mezcla de 2-azaestr-5(10)-eno-1,3,17-triona y 2-azaestr-4-eno-1,3,17-triona en 50 partes en volúmen de cloruro de metileno, se añaden 2,7 partes de fluorborato de trietiloxonio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno, durante 16 horas, tras lo cual se hidroliza con una solución al 5 % de bicarbonato sódico. Las capas se separan. La fase orgánica se lava con porciones adicionales de la solución al 5 % de bicarbonato sódico, se seca y se destila para separar el disolvente. Permanece un residuo oleoso que contiene 2-aza-1,3-dietoxiestra-1,3,5(10)-

25

30

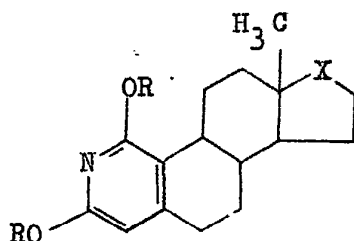
trien-17-ona y N-etil-2-aza-3-etoxiestra-3,5(10)-dieno-1,17-diona. Estos dos compuestos se separan por cromatografía como en el ejemplo 1, para producir productos idénticos a los obtenidos en el ejemplo 5.

5 Cuando en el procedimiento anterior se emplea una cantidad equivalente del correspondiente fluorborato de trimetiloxonio, se produce, después de una separación adecuada, 2-aza-1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y N-metil-2-aza-3-metoxiestra-3,5(10)-dieno-1,17-diona. Estos productos son idénticos a los obtenidos en el ejemplo 1.

N O T A

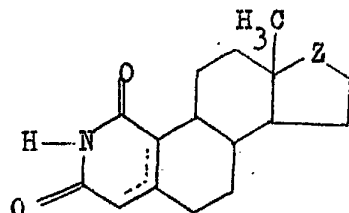
15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el No. de Serie 333.792 de 20 de febrero de 1.973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,3-DIETERES DE 2-AZAESTRATRIENOS; caracterizándose por lo siguiente:

25 1.- Procedimiento para la obtención de 1,3-diéteres de 2-azaestratrienos, de fórmula general,



(I)

5 en la que X es un radical carbonilo, β -hidroximetileno o α -alquinil- β -hidroximetileno, en donde la porción alquinilo contiene de 2 a 7 átomos de carbono y R es un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula,



(II)

10 en la que Z es un radical carbonilo o β -hidroximetileno y las líneas de trazos indican la presencia de un 'doble enlace en cualquiera de las posiciones 4 ó 5 (10) del núcleo esteroide, con un agente alquilante, seguido opcionalmente por alquilación cuando se desean obtener compuestos de fórmula (I) en donde X es un radical α -alquinil- β -hidroximetileno y seguido opcionalmente por reducción cuando se desean obtener compuestos de fórmula (I) en donde X es un radical β -hidroximetileno.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente alquilante es un diazoalcano.

3.- Procedimiento para la obtención de 1,3-diésteres de 2-azaestratrienos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 JUL, 1976

G.D. SEARLE & CO.

ROMEZ ACEVEDO Y MUÑOZ

Firmados: L. García Fernández