

442142

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07J/A61K

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

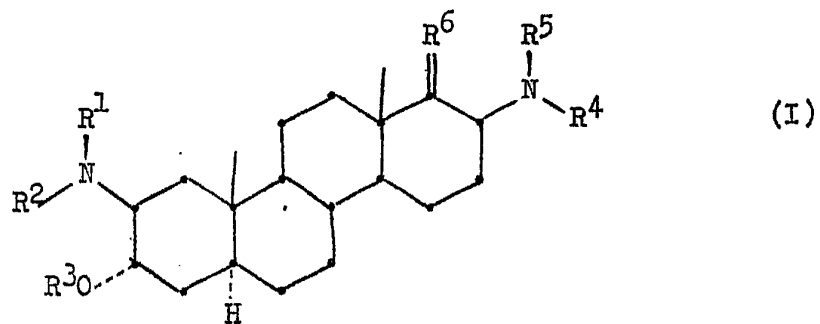
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES CUATERNARIAS DE D-HOMOESTEROIDES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a esteroides. Mas concretamente el invento se refiere a sales cuaternarias de D-homoesteroides de la fórmula general

5.



10.

en la que

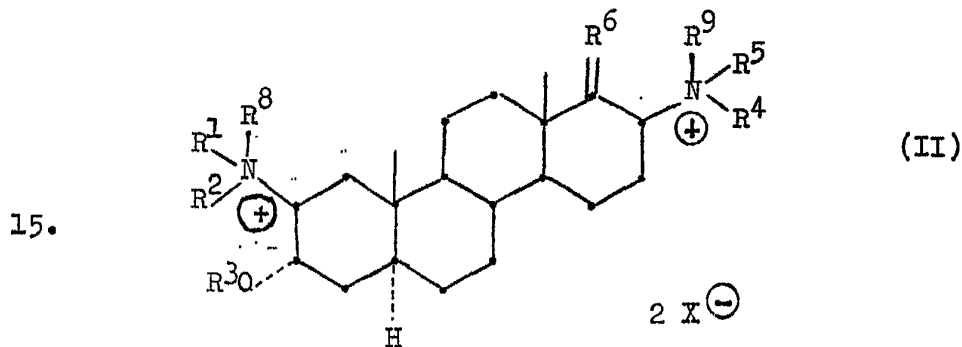
- $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de  $C_{1-10}$  o aralquilo de  $C_{7-10}$  o  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de N
5. al que están enlazados representan un grupo heterocíclico;
- $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de acilo; y
- $R^6$  representa un grupo oxo, (B-H, alfa-OR<sup>7</sup>) o
10. (alfa-H, beta-OR<sup>7</sup>) en donde  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de acilo, hallándose presente por lo menos un átomo de nitrógeno en forma cuaternizada, y a las sales de adición de ácido de sales mono-cuaternarias de D-homoesteroides de la
15. fórmula I.
- Las sales cuaternarias de conformidad con el invento se forman, de preferencia, con haluros de alquilo, especialmente haluros de alquilo de  $C_{1-4}$  como el bromuro, cloruro o yoduro de metilo o etilo.
20. Ejemplos de grupos de alquilo de  $C_{1-10}$  son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y sus isómeros, pentilo, hexilo, octilo y decilo. Ejemplos de grupos de aralquilo de  $C_{7-10}$  son bencilo y fenetilo. Ejemplos de radicales heterocíclicos que pueden formarse
25. con  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de N al que están enlazados son pirrolidino, piperidino, morfolino y piperacino.

Las sales de adición de ácido proporcionadas por el presente invento pueden formarse con ácidos

5. orgánicos (por ejemplo ácidos alcanocarboxílicos tales como ácido acético, o ácido succínico, ácidos oxicarboxílicos como ácido cítrico o ácidos carboxílicos aromáticos como ácido fenilacético, ácido benzoico o ácido mandélico) o ácidos minerales (por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico).

Un grupo preferido de sales cuaternarias proporcionadas por el presente invento son las de la fórmula general

10.



en la que

20.  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  y  $R^6$  tienen el significado antes indicado,  
de  $R^8$  y  $R^9$  uno representa un grupo de alquilo y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo; y  
 $X^-$  representa un anión.

25. Se prefieren en especial las sales de la fórmula II en donde los grupos  $-N(R^1)(R^2)$  y  $-N(R^4)(R^5)$  representan el grupo piperidínico;  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alcanilo de  $C_{1-4}$ ;  $R^6$  representa la agrupación  $(H, OR^7)$  en donde

R<sup>7</sup> representa un grupo de alcanilo de C<sub>1-4</sub>; R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> representan, cada uno, un grupo de alquilo de C<sub>1-4</sub>; y X representa bromo, cloro o yodo.

- Según el procedimiento proporcionado por
5. el presente invento las sales cuaternarias de los D-homosteroides de la fórmula I y las sales de adición de ácido de sales mono-cuaternarias de los D-homosteroides de la fórmula I se preparan cuaternizando uno o ambos grupos amínicos de un D-homosteroide de la fórmula I
10. y, si se desea, modificando funcionalmente el grupo designado con R<sup>6</sup>, acilando un grupo 3-hidroxílico y/o convirtiendo una sal mono-cuaternaria obtenida en una sal de adición de ácido.

- La cuaternización de un D-homosteroide
15. de la fórmula I puede llevarse a cabo adicionando un agente de cuaternización (por ejemplo un haluro de alquilo) a una solución de dicho D-homosteroide y llevando a cabo la elaboración final de la mezcla resultante; por ejemplo, mediante concentración de la
20. solución y cromatografía y/o recristalización del residuo. Las sales mono-cuaternarias pueden prepararse utilizando cantidades estequiométricas de un D-homosteroide de la fórmula I y un agente cuaternizante y separando el producto deseado.

25. La acilación de un grupo 3-hidroxílico puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo mediante tratamiento con un haluro o anhídrido de acilo.

Un grupo 17a-oxo puede reducirse al grupo

hidroxílico en forma de por sí conocida; por ejemplo, con un hidruro de metal complejo tal como borohidruro sódico, hidruro de litio-aluminio o hidruro de litio-tri(tercibutoxi)-aluminio. Un grupo 17 $\alpha$ -hidroxílico puede acilarse en la misma forma que se ha descrito antes en conexión con la acilación de un grupo 3-hidroxílico.

5.

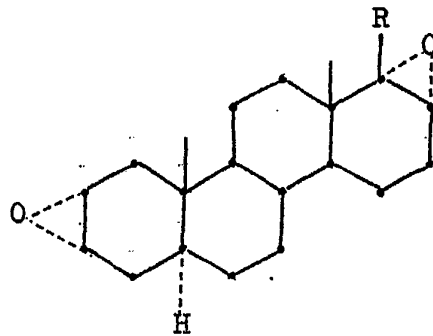
10.

Una sal mono-cuaternaria de un D-homoesteroide de la fórmula I puede convertirse mediante tratamiento con un ácido de la fórmula HX (por ejemplo uno de los ácidos minerales o ácidos orgánicos antes citados) en una sal de dicho ácido.

15.

Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar 2 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ;17 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Alfa-diepoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstano de la fórmula general

20.



(III)

en la que

25.

R representa un átomo de hidrógeno o el grupo acetoxílico, con una amina de la fórmula  $\text{HN}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$  o  $\text{HN}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$  en donde  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  tienen el significado antes indicado. Es posible preparar los D-homoesteroides de la fórmula I en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son distintos de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ . En este

- caso se hace reaccionar un diepóxido de la fórmula III con una cantidad equivalente de una amina de la fórmula  $\text{HN}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$  o  $\text{HN}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ , con lo que solo reacciona una agrupación epoxídica. En una reacción subsiguiente con una amina de la fórmula  $\text{HN}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$  o  $\text{HN}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$  se obtiene un D-homoesteroide de la fórmula I en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son distintos de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$ . La preparación de los D-homoesteroides de la fórmula I y los diepóxidos de la fórmula III se describe más ampliamente en los ejemplos.
- 5.
- 10.

- Las sales cuaternarias de D-homoesteroides de la fórmula I y las sales de adición de ácido de sales mono-cuaternarias de D-homoesteroides de la fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Estas tienen una influencia especialmente fuerte sobre el sistema nervioso autonómico ya que bloquean la transmisión neuromuscular, siendo relativamente breve la duración de la actividad, lo que es muy deseable y ventajoso. Durante esta actividad no causan liberación de histamina o descenso de la presión sanguínea. Por consiguiente pueden utilizarse en anestias de igual modo que los relajadores musculares inhibidores de despolarización del tipo curare y puede administrarse en forma de por sí conocida; de preferencia mediante inyección intravenosa, en cuyo caso se administra inicialmente de conveniencia una dosis comprendida entre 1 y 50 mg, de preferencia entre 2-25 mg o 5-10 mg, y puede complementarse con dosis adicionales de 1-5 mg o inferiores.
- 15.
- 20.
- 25.

Sin embargo, las sales cuaternarias de D-ho-

moesteroides de la fórmula I y las sales de adición de ácido de sales mono-cuaternarias de D-homoesteroides de la fórmula I pueden utilizarse también, por ejemplo, en la terapia de colapsos así como para reducir el tono muscular en el caso de estados convulsivos de los músculos estriados.

5.

La prueba de dibromuro de 3alfa,17beta-diacetoxi-2beta,17beta-bis-(1-metil-piperidinio)-D-homo-5-alfa-androstano en el gato narcotizado con respecto a la actividad relajante de la musculatura ofrece los resultados siguientes:

10.

15.

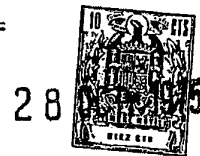
20.

Dosis mol/kg i.v.	n = 3	
	Δ %	min.
10 <sup>-8</sup>	--	--
3 x 10 <sup>-8</sup>	-90	10
10 <sup>-7</sup>	-100	20
3 x 10 <sup>-7</sup>	-100	40
10 <sup>-6</sup>	-100	60

n = Número de la prueba

25.

Las sales cuaternarias de los D-homoesteroides de la fórmula I y las sales de adición de ácido de sales mono-cuaternarias de los D-homoesteroides de la fórmula I pueden utilizarse, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que las contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible que puede ser un material de vehículo orgánico



p inorgánico.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

Ejemplo 1

5. Se guardó a la temperatura del ambiente durante 170 horas una solución de 225 mg de 3alfa,17abeta-diacetoxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo-5alfa-androstano en 2 cc de acetonitrilo y 2 cc de bromuro de metilo. A continuación se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se cromatografió el residuo sobre óxido de aluminio (de actividad III). La elución con isopropanol-acetato de etilo (2:1) dió dibromuro puro de 3alfa,17abeta-diacetoxi-2beta,17beta-bis-(1-metilpiperidinio)-D-homo-5alfa-androstano, que después de recristalización a partir de cloruro de metileno-acetona fundió a 250-251°C  $[\alpha]_D^{25} = +51^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
10. El material de partida puede prepararse como sigue :
15. Se cetalizó 3beta-hidroxi-D-homo-androstan-17-ona con etilenglicol/ácido p-toluensulfónico para obtener 17a,17a-etilendioxi-3beta-hidroxi-D-homo-androstano, de punto de fusión 196-198°C. Con cloruro de p-tosilo/piridina se convirtió este cetal en el 3-tosilato, el cual, después de calentamiento en sulfóxido de dimetilo en presencia de butilato potásico terciario, dió 17a,17a-etilendioxi-D-homo-5alfa-androst-2-eno. Se hidrolizó éste con ácido p-toluensulfónico en acetona-agua, convirtiéndolo en D-homo-5alfa-androst-2-en-17a-ona, de punto de fusión 131-132°C y  $[\alpha]_D^{25} = 0^{\circ}$ , y
- 20.
- 25.

de ésta se obtuvo mediante tratamiento con anhídrido acético en dioxano y cantidades catalíticas de ácido perclórico el 17 $\alpha$ -acetoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androsta-2,17(17 $\alpha$ )-dieno, de punto de fusión 140-142°C. Por reacción de

5. este último D-homosteroide con ácido m-cloroperbenzoico en éter se obtuvo el 17 $\beta$ -acetoxi-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ;17 $\alpha$ ,17 $\alpha$   $\alpha$ -diepoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstano, de punto de fusión 183-186°C,  $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$ .

15,0 g del 17 $\beta$ -acetoxi-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ;

10. 17 $\alpha$ ,17 $\alpha$   $\alpha$ -diepoxi-D-homo-5 $\alpha$ -androstano se calentaron en reflujo con 75 cc de piperidina y 25 cc de agua durante 17 horas. Luego se concentró en vacío la mezcla reaccional hasta la mitad, se la trató con 200 cc de agua helada, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se la extrajo con éter. Se alcalinizó con hidróxido sódico 2-N la solución acuosa ácida y a continuación se la extrajo tres veces con cloruro de metileno. Se lavaron con agua estos extractos, se secaron sobre carbonato potásico y se evaporó el disolvente en vacío. El residuo se recristalizó de acetona. Se obtuvo 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ ,17 $\beta$ -dipiperidino-D-homo-5 $\alpha$ -androstano-17 $\alpha$ -ona pura, de punto de fusión 215-22°C;  $[\alpha]_D^{25} = -5^\circ$ .

25. Se trató con una solución de 165 mg de borohidruro sódico en 0,5 cc de agua una solución de 350 mg de la 3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ ,17 $\beta$ -dipiperidino-D-homo-5 $\beta$ -androstano-17 $\alpha$ -ona en 2 cc de tetrahidrofurano y 1 cc de metanol. Luego se mantuvo la solución 24 horas a la temperatura del ambiente y a continuación se la

trató con 20 cc de agua. Se separó por filtración el precipitado cristalino, se le secó en vacío y se le cromatografió con éter-hexano sobre óxido de aluminio. La elución con éter-hexano (5:1) dió 3alfa,17beta-dihidroxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo-5alfa-androstano puro, de punto de fusión 225-227°C;  $[\alpha]_D^{25} = +19^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

5. Se calentaron a 90° durante 60 minutos 420 mg de 3alfa,17beta-dihidroxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo-5alfa-androstano con 1 cc de anhídrido acético. Se evaporó en vacío la solución reaccional hasta sequedad y se cromatografió el residuo sobre óxido de aluminio. La elución con benceno dió 3alfa,17beta-diacetoxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo-5alfa-androstano amorfo, puro según la cromatografía de capa delgada;  $[\alpha]_D^{25} = -13^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).

#### Ejemplo 2

20. Se guardó a la temperatura ambiente durante 250 horas, en recipiente cerrado, una mezcla de 92 mg de 3alfa,17aalfa-diacetoxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo-5alfa-androstano, 1 cc de acetonitrilo y 1 cc de bromuro de metilo. Luego se evaporó hasta sequedad la solución reaccional bajo presión reducida y se cromatografió el residuo sobre óxido de aluminio (de actividad III). La elución con acetato de etilo-alcohol isopropílico (4:1) dió dibromuro puro de 3alfa,17aalfa-diacetoxi-2beta,17beta-bis-(1-metilpiperidino)-D-homo-5alfa-androstano en forma de una espuma incolora;  $[\alpha]_D^{25} = +28^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).



El material de partida puede prepararse como sigue:

- Se hizo reaccionar en piridina sulfocloruro de 3beta,17abeta-dihidroxi-D-homo-5alfa-androstano para dar
5. 3beta,17abeta-ditosiloxi-D-homo-5alfa-androstano convirtiéndolo por calentamiento en sulfóxido de dimetilo en presencia de butilato potásico terciario en D-homo-5alfa-androsta-2,17(17a)-dieno amorfo;  $[\alpha]_D^{25} = +66^\circ$ . Haciendo reaccionar este D-homoesteroide en éter con ácido m-cloroperbenzoico se obtuvo, como producto principal, 2alfa, 3alfa;17alfa,17aAlfa-diepoxi-D-homo-5alfa-androstano, de punto de fusión 172-173°C (en metanol),  $[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$  (c = 0,1 en dioxano). Como producto secundario se obtuvo
10. 2alfa,3alfa;17beta,17abeta-diepoxi-D-homo-5-alfa-androsta-
15. no,  $[\alpha]_D^{25} = +39^\circ$ .
- Se calentó en reflujo durante 26 horas una mezcla de 200 mg del 2alfa,3alfa;17alfa,17aAlfa-diepoxi-D-homo-5alfa-androstano, 1 cc de piperidina y 0,3 cc de agua. Para la elaboración final, se vertió en agua helada, se
20. acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con éter. Luego se alcalinizó con hidróxido sódico diluido la solución acuosa ácida y se la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó con agua este extracto, se le secó con sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre óxido de aluminio
25. (de actividad III). La elución con éter conteniendo metanol al 2% dió 3alfa,17aAlfa-dihidroxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo-5alfa-androstano puro, de punto de fusión 197-199°C (en acetona-hexano)  $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$  (c = 0,1



en dioxano).

- Se calentaron a 90° durante 2 horas 200 mg del 3alfa,17aAlfa-dihidroxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-ho - mo-5alfa-androstano y 0.5 cc de anhídrido acético. Se
5. evaporó hasta sequedad la mezcla reaccional bajo presión reducida y se cromatógrafió el residuo en óxido de alu - minio (de actividad II). La elución con benceno dió 3alfa,17aAlfa-diacetoxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo - -5alfa-androstano amorfo, puro;  $[\alpha]_D^{25} = +16^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano).
- 10.

EJEMPLO 3

- En una autoclave se calentaron a 200°C, duran - te 4 horas, 10 g de 17abeta-acetoxi-2alfa,3alfa;17alfa, 17aAlfa-diepoxi-D-homo-5alfa-androstano con una solu -
15. ción de 10 g de dimetilamina en 90 cc de etanol y 10 cc de agua. Después de llevar a cabo la elaboración final en la forma usual se obtuvo 3alfa-hidroxi-2beta,17beta -bis-(dimetilamino)-D-homo-5alfa-androstan-17a-ona que se convirtió en el dimetobromuro mediante tratamiento
20. con bromuro de metilo en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1.

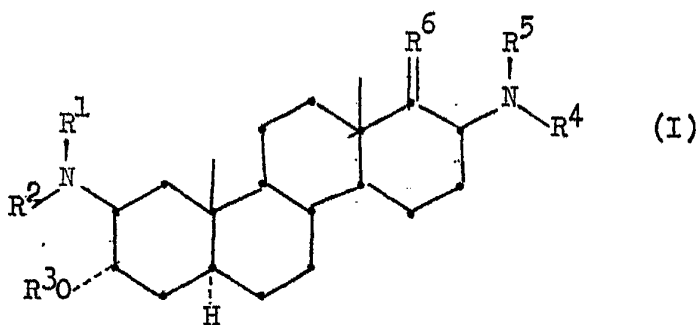
- De modo análogo se prepararon los dimetobro - muros de los siguientes D-homoesteroides: 3alfa-hidro - xi-2beta,17beta-bis-(dietilamino)-D-homo-5alfa-andros -
25. tan-17a-ona, 3alfa-hidroxi-2beta,17beta-bis-(dipropi - lamino)-D-homo-5alfa-androstan-17a-ona, 3alfa-hidroxi - -2beta,17beta-bis-(diisopropilamino)-D-homo-5alfa-andros - tan-17a-ona y 3alfa-hidroxi-2beta,17beta-bis-(dibutila - mino)-D-homo-5alfa-androstan-17a-ona.

REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 14469/74 del 29 de Octubre de 1974.

1.- Un procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de D-homosteroides, de la fórmula general

10.



15.

en la que

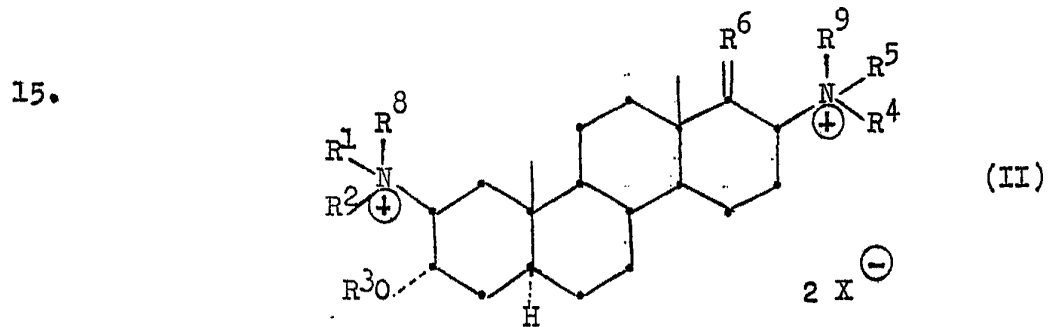
20.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo de  $C_{1-10}$  o aralquilo de  $C_{7-10}$  o  $R^1$  y  $R^2$  o  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de N al que están enlazados representan un grupo heterocíclico;

25.  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de acilo; y

$R^6$  representa un grupo oxo, (beta-H, alfa-OR<sup>7</sup>) o (alfa-H, B-OR<sup>7</sup>) en donde R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo de acilo, estando presente, por lo menos, un átomo de nitrógeno

en forma cuaternizada, y de las sales de adición de ácido de sales monocuaternarias de D-homoesteroides de la fórmula I, cuyo procedimiento comprende cuaternizar uno o ambos grupos amínicos de un D-homoesteroide de la fórmula I y, si se desea, modificar funcionalmente el grupo designado con R<sup>6</sup>, acilar un grupo 3-hidroxílico y/o convertir una sal mono-cuaternaria obtenida en una sal de adición de ácido.

5. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara una sal cuaternaria de la fórmula



20. en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado expuesto en la reivindicación 1; de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> uno representa un grupo de alquilo y el otro representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo; y

25. X<sup>(-)</sup> representa un anión.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se prepara una sal cuaternaria de la fórmula II expuesta en la reivindi-

cación 2, en donde los grupos  $-N(R^1)(R^2)$  y  $-N(R^4)(R^5)$  representan el grupo de piperidino;  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alcenoilo de  $C_{1-4}$ ;  $R^6$  representa la agrupación  $(H, OR^7)$  en donde  $R^7$  representa un grupo de alcenoilo de  $C_{1-4}$ ;  $R^8$  y  $R^9$  representan, cada uno, un grupo de alquilo de  $C_{1-4}$ ; y X representa bromo, cloro o yodo.

10. 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 inclusive, caracterizado porque se cuaterniza 3alfa,17beta-diacetoxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo-5alfa-androstano con bromuro de metilo para obtener dibromuro de 3alfa,17beta-diacetoxi-2beta,17beta-bis-(1-metilpiperidinio)-D-homo-5alfa-androstano.

15. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, inclusive, caracterizado porque se cuaterniza 3alfa,17aalfa-diacetoxi-2beta,17beta-dipiperidino-D-homo-5alfa-androstano con bromuro de metilo para obtener dibromuro de 3alfa,17aAlfa-diacetoxi-2beta,17beta-bis-(1-metilpiperidinio)-D-homo-5alfa-androstano.

20.

6.- Un procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de D-homosteroides.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

442142

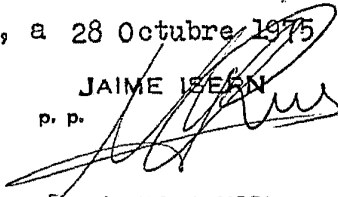
- 16 -

Madrid, a 28 Octubre 1975

p. a.

JAIME IZERN

p. p.



Firmado: JOSE L. MORA