



287837

RAN 4104/4

P A T E N T E

D E

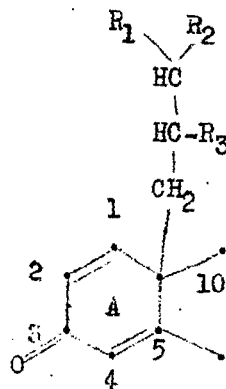
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROI-  
DES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE &  
CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos esteroides  
de la fórmula parcial



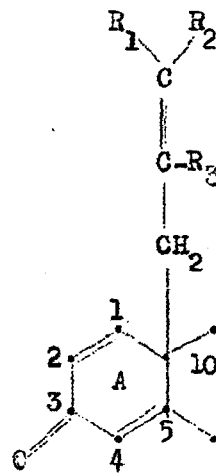


# 287837

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno o alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo e butilo, y a sus derivados 1,2-dihidro o 1,2,4,5-tetrahidro, así como el procedimiento para su preparación.

5. El procedimiento de este invento se efectúa hidrogenando un 10-alquénil-3-ceto- $\Delta^{1,4}$ -esteroide de la fórmula parcial

10.



II

15.

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes.

20.

Para obtener compuestos de la fórmula I, o sea 3-ceto- $\Delta^{1,4}$ -esteroides, la hidrogenación se efectúa convenientemente haciendo reaccionar el 10-alquénil-esteroide

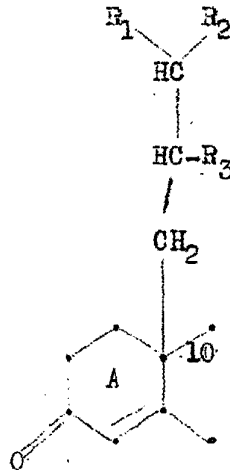


- 8 MAY



287837

5.



Ib

10.

o sea el derivado 1,2-dihidro del esteroide de la fórmula I.

El esteroide de la fórmula II empleado como materia de partida puede prepararse alquenilando el correspondiente 3-hidroxi-esteroide, provisto de un anillo aromático A, por desaromatización del anillo A, por ejemplo mediante la reacción de estrona con bromuro de alilo.

15.

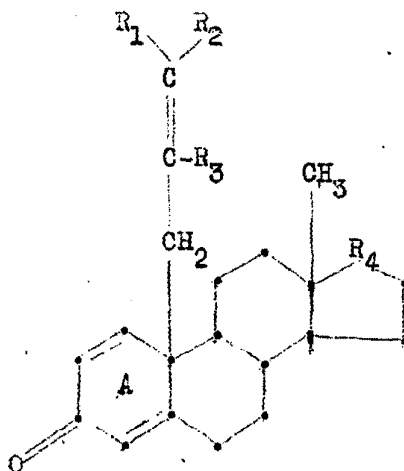
Esteroides de la fórmula II preferidos como material de partida son los de la fórmula general IIa:



MAY. 1953

287837

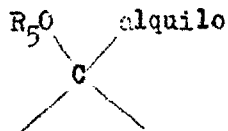
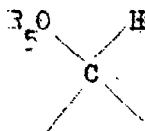
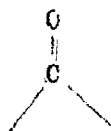
5.



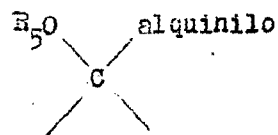
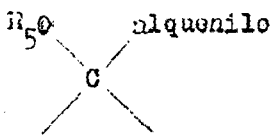
IIa

10.

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes y  $R_4$  representa uno de los grupos siguientes:



15.



donde  $R_5$  es hidrógeno o un grupo acilo, por ejemplo acetoilo inferior, tal como acetilo, propionilo, etc.

- 8 MAY.



Los ejemplos de esteroides de la fórmula IIa que sirven de material de partida incluyen los siguientes:

- la 19-vinil-androsta-1,4-dien-3,17-diona
- el 19-vinil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol
- 5. el 19-vinil-17-metil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol
- el 19-vinil-17-etinil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol
- el 19-vinil-17-etinil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol
- el 19-vinil-17-etil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol
- el 19-vinil-17-alil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol.

10. Los nuevos 10-alkil-3-ceto-esteroides de las fórmulas I, Ia y Ib manifiestan actividad hormonal y actividad cardíaca inotrópica positiva y son útiles como agentes anabólicos, andrógenos y/o agentes progestativos.

15. Se los puede usar como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas en mezcla con excipientes orgánicos aceptables en farmacia, sólidos o líquidos, aptos para administración enteral, por ejemplo oral, o parenteral, tales como el agua, la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los
20. polialquilenglicoles y la jalea de petróleo. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se



AY. 1963

287837

- desea, pueden estar esterilizados y/o contener coadyuvantes, tales como agentes preservativos, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadora. También pueden contener, en combinación, otros materiales de actividad terapéutica.
- 5.

EJEMPLO 1

- Se disuelven en 10 cc de benceno absoluto, exento de tiofeno, 3 g de 19-vinil-androsta-1,4-dien-3,17-diona y se añaden 40 cc de nohexano. A esta solución se agrega
10. 1 g de catalizador de paladio sobre carbonato de calcio y se procede a hidrogenar a temperatura ambiente y presión normal hasta haberse absorbido alrededor de 1,1 moles de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se elimina en vacío el disolvente. Se obtienen 3 g de un
15. aceite amarillo, que cristaliza casi por completo. 2 g de estos cristales se disuelven en éter de petróleo de alta ebullición y se cromatografian sobre 60 g de óxido de aluminio (actividad III). Por elución con una mezcla de éter de petróleo (punto de ebullición, 40-45°C), y benceno (8:1),
20. se obtienen 100 mg de 19-etil-androstan-3,17-diona, que, después de recristalizada en éter/éter de petróleo, funde a 124-125°C.

Por elución con benceno se obtiene 1 g de 19-etil-



287837

-androsta-1,4-dien-3,17-diona, que, después de recristalización de éter/éter de petróleo, funde a 180°C.

EJEMPLO 2

5. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se convierte 19-vinil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol en 19-etil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol, de punto de fusión 149-150°C (de éter/éter de petróleo.

EJEMPLO 3

10. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se convierte 19-vinil-17-metil-androsta-1,4-dien-3-on-17beta-ol en 19-etil-17-metil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol, de punto de fusión 135-136°C.

EJEMPLO 4

15. 100 mg de metal lítico finamente dividido se añaden a 150 cc de amoníaco líquido, con agitación. Al cabo de breve tiempo aparece el esperado color azul oscuro. Después de 2 minutos de reposo, se añade de una vez una solución de 620 mg de 19-etil-androsta-1,4-dien-3,17-diona en 25 mg de tetrahidrofurano absoluto y se agita la mezcla durante 2 1/2 minutos. Tan pronto como se inicia la adición, el color azul se vuelve más claro. Sin embargo, el color se mantiene

20.



287837

- durante todo el período de la reacción. Al cabo de 2 1/2 minutos, se añaden 5 g de cloruro amónico pulverizado, en una sola vez, y entonces la mezcla reaccional se decolora por completo. A continuación se elimina el amoníaco y se recoge el residuo en agua/éter. Se extrae la porción acuosa tres veces con éter y los extractos etéreos se combinan con la capa etérea anterior, se secan y se elimina por evaporación el éter, con lo que quedan 605 mg de un aceite amarillo brillante. Este aceite se disuelve en benceno/éter de petróleo (1:1) y se le añade una cantidad treinta veces mayor de óxido de aluminio de actividad III. Esta misma mezcla disolvente se usa luego para eluir de la columna 203 mg de aceite incoloro, que cristaliza al ser aislado. Después de una recristalización en éter/éter de petróleo, el producto, 19-etil- $\Delta^4$ -androstén-3,17-diona, es analíticamente puro; punto de fusión, 144-145°C; rendimiento, 126 mg.
- 5.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 5.

- Procediendo según el ejemplo 4, a partir de 19-etil-androsta-1,4-dien-3-on-17-ol se obtiene 19-etil- $\Delta^4$ -androstén-3-on-17-ol, de punto de fusión 152°C (en éter/éter de petróleo).
- 20.



-8

= 10 =

EJEMPLO 6

287837

5. Los 10-alkil-esteroides de la fórmula parcial I, obtenidos según este invento, así como sus derivados 1,2-dihidro o 1,2,4,5-tetrahidro pueden confeccionarse en comprimidos, suspensiones o soluciones para inyección y supositorios de la manera siguiente:

Pastillas linguales

	I	10-alkil-esteroides	5-10	mg
	II	Cloruro alquildimetilbencilamónico	0,1	mg
10.	III	Lactosa	75	mg
	IV	Azúcar bruto	75	mg
	V	Manitol	75	mg
	VI	Gelatina	c.s.	
	VII	Acido esteárico	10	mg
15.	VIII	Talco	5	mg

20. La mezcla homogénea de I-V se humecta con cantidad suficiente de la solución acuosa al 5% de IV, se granula y se seca a 40°. 10 mg de VII se disuelven en 90 mg de cloruro de metileno y se distribuyen sobre el granulado seco. Después de evaporar el disolvente, se mezclan 5 mg de VIII. La mezcla obtenida se comprime en pastillas de unos 250 mg.



287837

Suspensión para inyección

5.	I	10-alquil-esteroide	50	mg
	II	Cloruro sódico	7,5	mg
	III	Fosfato monosódico	2	mg
	IV	Fosfato disódico	1	mg
	V	Carboximetilcelulosa sódica	10	mg
	VI	Monocoleato de polioxietilensorbitan	40	mg
	VII	Agua para inyección	hasta 100	cc

10. Cristales estériles de I (preparados en condiciones asépticas) se suspenden en condiciones asépticas en la solución de II-III (esterilizada durante 20 minutos a 100°C) y luego se envasa la suspensión en ampollas en condiciones asépticas.

Solución oleosa para inyección

15.	I	10-alquil-esteroide	10	mg
	II	Aceite de sésamo estéril	hasta 1000	cc

Se disuelven I y II por calentamiento y se envasan en ampollas, que luego se cierran y esterilizan durante 3 horas a 140°C

20. Supositorios

	I	10-alquil-esteroide	10-40	mg
	II	Masa para supositorio	c. s.	

= 12 =



1963

**287837**

Se disuelven I y II a temperatura hasta 100°C, se  
enfrian hasta 30° y se vierten en moldes para supositorios  
(más de 2 cc de volumen). Después de la solidificación, se  
abren los moldes y se envuelven los supositorios en hojas  
para su envasado.

5.

= . . =



287837

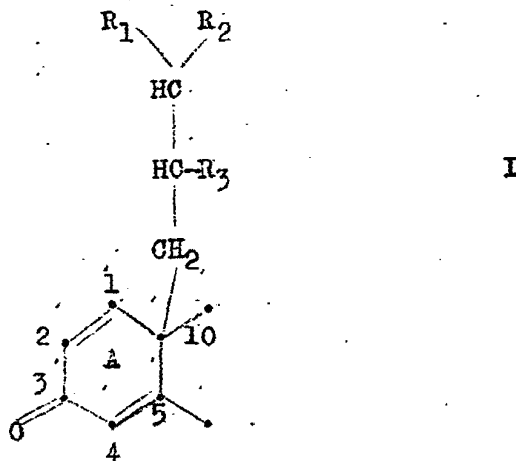
REIVINDICACIONES

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza núm. 5541/62, depositada el 9 de Mayo de 1.962.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides de la fórmula parcial

10.



15.

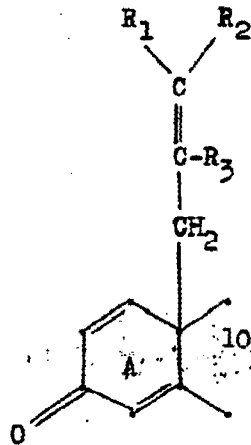
donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior.



y de sus derivados 1,2-dihidro y 1,2,4,5-tetrahidro, caracterizado por comprender la hidrogenación de un 10-alquencil-3-ceto- $\Delta^{1,4}$ -esteroide de la fórmula parcial

5.

10.



II

15.

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado expuesto antes.

2. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la hidrogenación en un disolvente orgánico no polar y en presencia de un catalizador de paladio.

3. Un procedimiento según se define en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hidrogenarse el esteroide de

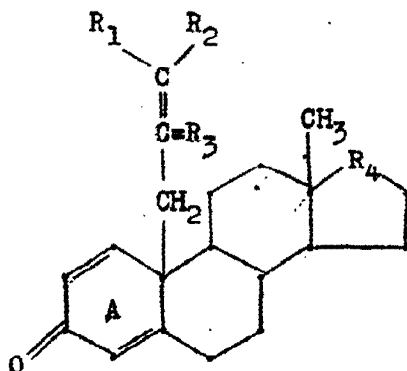


partida hasta absorción de 1 mol aproximadamente de hidrógeno, para formar un esteroide de la fórmula parcial I,

4. Un procedimiento según se define en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por hidrogenarse el esteroide de partida hasta absorción de 3 moles aproximadamente de hidrógeno, para formar un esteroide de la fórmula parcial Ia.
5. Un procedimiento según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por reducirse con litio en amoníaco líquido un esteroide de la fórmula parcial I, para formar un esteroide de la fórmula parcial Ib.

10. 6. Un procedimiento según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse como esteroide de partida un esteroide de la fórmula general

15. 20. 25.



IIa

