

302201



1er CERTIFICADO DE ADICION

Case 5329/1-3/A.

## Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 286.306, concedida el 22 de julio de 1963, por:  
"Procedimiento de obtención de A-Nor B-homoesteroides"

==.==.==.==.==.

*Solicitante:* CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en: Basilea, Suiza.

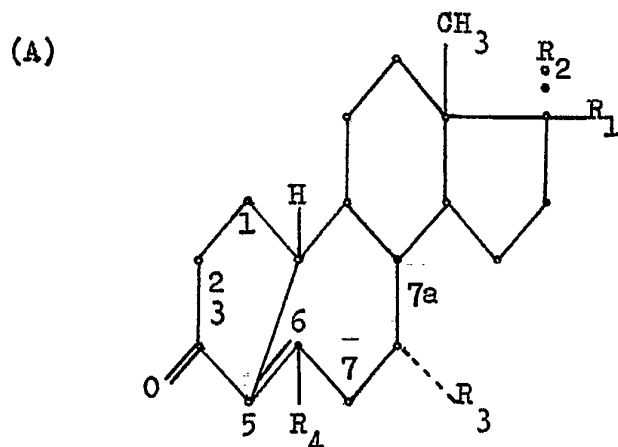
==.==.==.==.==.

La presente invención se refiere a la obtención de nuevos  $\Delta^5$ -3-oxo-A-nor-B-homo-estrenos, farmacológicamente eficaces, de las fórmulas siguientes:

302201

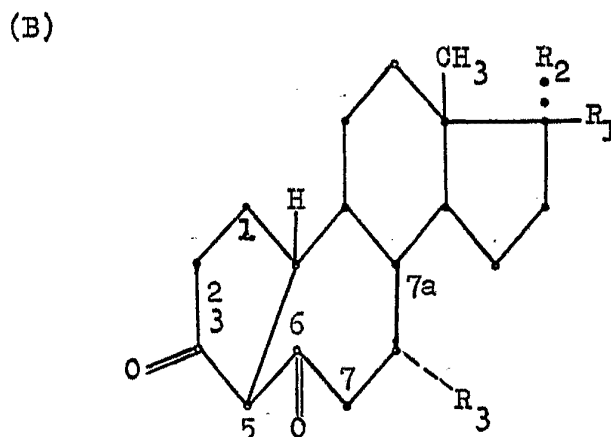


- 2 -



5. donde  $R_1$  y  $R_2$  significan cada vez un grupo hidroxilo libre, esterizado o eterizado,  $R_2$  un grupo metílico y  $R_3$  un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, y sus derivados 1-dehidro, así como a los preparados farmacéuticos que contienen estos preparados junto con un vehículo farmacéutico.

Los compuestos arriba mencionados, en los cuales  $R_4$  es un grupo hidroxílico libre, se pueden escribir también en la fórmula tautómera



10. es decir, que los compuestos se pueden interpretar también como 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-cestrenos y, en



- parte, reaccionan también como tales. La fórmula indicada al principio representa la forma enólica del nuevo compuesto y estos se presentan también en su mayor parte en esta forma. Los 6-éster y 6-éter se derivan de esta fórmula. Como se desprende de las fórmulas indicadas se pueden obtener según la presente invención el 16-monoéster o monoéter, el 6-monoéster o monoéter así como el 6,17-diéster o diéter. Los ésteres se derivan ante todo de los ácidos carbónicos orgánicos con 1 - 12 átomos de carbono, por ejemplo de ácidos carbónicos alifáticos bajos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, tales como el ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido trimetilacético, ácido caprónico, ácido valeriánico, ácido cenántico, ácido decánico, ácido undecílico, ácido benzoico, ácido sulfobenzoico, ácido fenilpropiónico o ácido furano-carbónico. El éter se deriva especialmente de alcoholes alifáticos bajos, aralifáticos, cicloalifáticos o heterocíclicos, por ejemplo de metanol, etanol, propanol, alcohol bencílico, ciclopentanol o tetrahidropiranol.

- Los nuevos compuestos correspondientes a las fórmulas (A) y (B) poseen en el animal de ensayo una buena eficacia anabólica con componentes andrógenos solo muy reducidos, prácticamente a desconsiderar, y por lo tanto son adecuados como medicamentos para el tratamiento de todos aquellos estados que exigen una síntesis de proteínas incrementada, tales como enflaquecimiento, estados postoperatorios y postinfecciosos, anorexia y osteoporosis, especialmente en la

302201 17



- 4 -

- geriatria. Además se pueden emplear también en la medicina veterinaria y como aditivo a los piensos. Son especialmente de destacar el  $\Delta^5$ -3-oxo-6,17  $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -metilo-A-nor-B-homo-cestreno y su 7a  $\alpha$ -homólogo,
5. el  $\Delta^5$ -3-oxo-6,17  $\beta$ -dihidroxi-7a $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dimetilo-A-nor-B-homo-cestreno. El efecto anabólico se puede determinar farmacológicamente en ratas adultas, machos, castrados, mediante el así llamado "levator ani test". Se les administra a los animales dosis cada vez mayores
10. de la substancia a comprobar y se observa el aumento de peso del músculo "levator ani" atrofiado. Como efecto óptimo se puede considerar el aumento de peso hasta el peso del músculo en los animales de control normales. Esta restitución total se logra en los compuestos de
15. la presente invención ya con dosis muy reducidas. Por ejemplo la dosis óptima del efecto anabólico en el  $\Delta^5$ -3-oxo-6,17  $\beta$ -dihidroxi-7a $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dimetilo-A-nor-B-homo-cestreno es, bajo las condiciones experimentales, de 0,03 mg/kg peso del animal, con administración diaria
20. subcutánea durante 15 días. En la administración oral asciende la dosis correspondiente a 1,0 mg/kg durante 15 días.

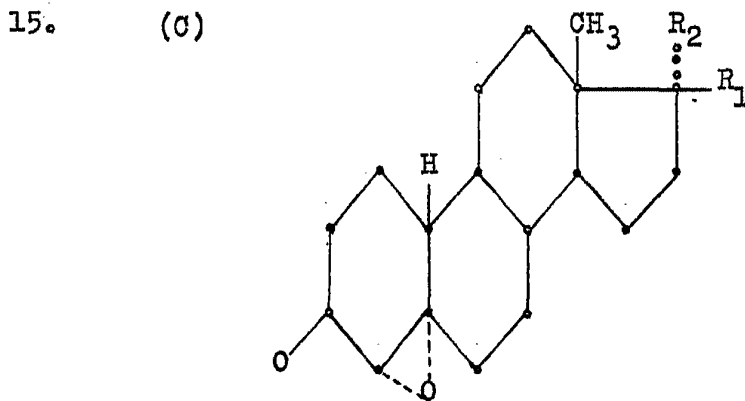
- El efecto andrógeno de una substancia anabólica se puede determinar por el aumento de peso de las
25. vesículas espermáticas, asimismo atrofiadas, de los animales empleados para la determinación del efecto anabólico. Para la comparación del efecto anabólico se mide la dosis andrógena óptima, es decir, aquélla que efectúa un aumento de peso hasta alcanzar el peso
30. de los órganos correspondientes en los animales de



control normales.

- En el  $\Delta^5$ -3-oxo-6,17 $\beta$ -dihidroxi-7a $\alpha$ ,17a $\alpha$ -dimetilo-A-nor-B-homo-oestreno arriba mencionado es muy destacada la disociación entre el efecto óptimo anabólico y óptico andrógeno en administración subcutánea: la dosis que produce el efecto andrógeno mencionado en 100 veces superior a aquéllas que producen el efecto óptimo anabólico. En administración oral la proporción correspondiente es aún muy elevada, es decir, la dosis andrógena óptima es aproximadamente 30 hasta 70 veces mayor que la dosis anabólica óptima.

Para la obtención de los nuevos compuestos de la presente invención se irradian los compuestos de la fórmula

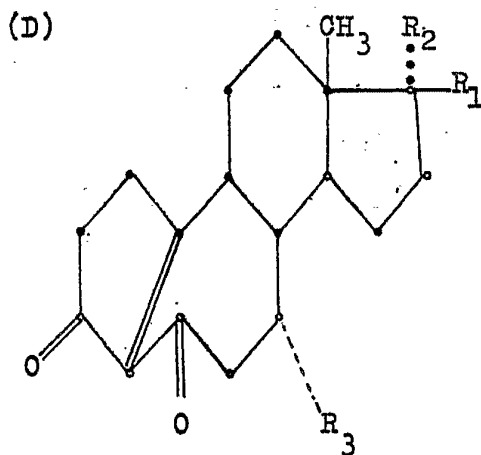


o sus derivados 1-dehidro, donde  $R_1 - R_3$  tienen el significado arriba indicado, con luz ultravioleta, o los compuestos de la fórmula

302201



-6-



5. donde R<sub>1</sub> - R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado, se hidratan y, si se desea, en los compuestos obtenidos se esterizan o eterizan, en secuencia arbitraria, los grupos hidroxilo libres, o los grupos hidroxilo esterizados o eterizados se liberan y/o en los compuestos obtenidos, con una doble unión en la posición 1,2, esta doble unión se desatura.

10. El método partiendo de los 4,5-epoxi-esteroides está descrito en nuestra solicitud nº 286 306 (Case 5049).

15. La irradiación se efectúa ventajosamente en disolventes orgánicos, por ejemplo en hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos, tales como pentano, hexano, ciclohexano y metilciclohexano. Especialmente adecuados son los éteres alifáticos y cíclicos, tal como por ejemplo éter dietílico y dioxano. Como fuente de luz es adecuada la luz artificial o luz natural fuerte; preferentemente se emplea luz ultravioleta, tal y como se produce por los mecheros de mercurio de baja y de alta presión, o luz solar fuerte. La

20.

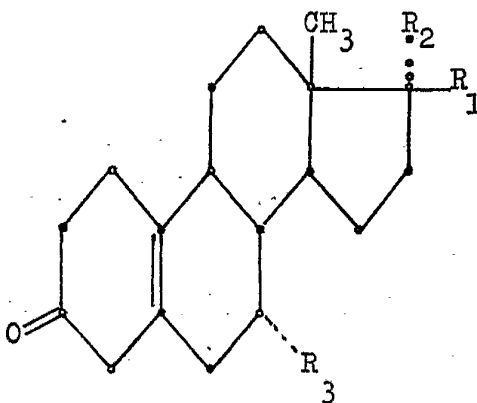


radiación se efectúa preferentemente a temperaturas entre 0 y 80°.

- Según el otro método arriba indicado para la obtención de los nuevos compuestos según la presente invención se hidratan los  $\Delta^{5(10)}$ -3,6-dioxo-A-nor-B-homo-ostrenos de la fórmula indicada, por ejemplo con hidrógeno catalíticamente activado y seguidamente, si se desea, se efectúan las medidas opcionales arriba indicadas. La hidratación se efectúa por ejemplo catalíticamente en un disolvente inerte, tal como un alcohol, por ejemplo alcohol etílico, con palladio sobre carbón, preferentemente a temperatura ambiente. Pero también se pueden emplear otros medios de reducción conocidos para la desaturación reductiva de una doble unión.
- Los  $\Delta^{5(10)}$ -3,6-dioxo-A-nor-B-homo-ostrenos empleados como compuestos de partida se pueden obtener como sigue:

Un compuesto de la fórmula

(E)



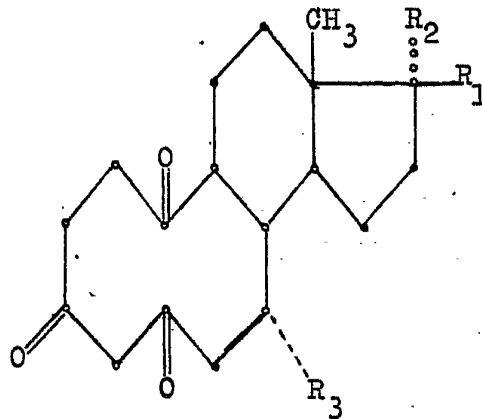
- se trata en un disolvente inerte con ozón y el ozonuro obtenido se reduce en forma en sí conocida, especialmente con cinc y ácido acético. Los 5,10-dioxo-5,10-

3-2201



- 8 -

seco-esteroides así obtenidos de la fórmula



5. se ciclizan entonces bajo condiciones ácidas, con lo que se forman los A-nor-B-homo-esteroides deseados con una 5,10-doble unión. La ozonización se puede efectuar en distintos disolventes, tales como ácidos carbónicos alifáticos bajos, por ejemplo ácido acético o ácido propiónico, o alcoholes, tal como metanol o etanol, o hidrocarburos halogenizados, por ejemplo cloroformo o cloruro metilénico, o mezclas de estos disolventes. La
10. ciclización de los seco-esteroides, obtenidos por la ozonización y reducción, se puede lograr por ejemplo mediante tratamiento con una solución acuosa concentrada de ácido acético a temperatura de reflujo.

15. Los materiales de partida arriba mencionados de la fórmula (E) se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo por reducción según Birch de los compuestos 3-hidroxi correspondientes con anillo aromático A, por ejemplo con litio y amoníaco líquido y saponización de los productos de reducción obtenidos.
20. los 7-metilo-estratrienos están descritos en nuestra solicitud nº 15945/63 (Case 5410).



5. En los 3,6-dioxo-A-nor-B-homo-esteroides que se obtienen como productos de reacción, que como compuestos diceto se presentan en su mayor parte en forma enólica, se puede disociar un grupo éster o éter hidrolíticamente o por vía reductiva.

10. Por otra parte, los productos obtenidos como arriba descrito por radiación o por hidratación de  $\Delta^{5(10)}$ -3,6-dioxo-A-nor-B-homo-esteroides se pueden transformar en forma en sí conocida en éster o éter de la forma enólica o también del grupo 17-hidroxílico. Así se pueden obtener por ejemplo éster 6-enólicos por acilización, por ejemplo por tratamiento con un anhídrido de ácido carbónico, tal como anhídrido del ácido acético o anhídrido del ácido propiónico, a temperatura ambiente; éter enólico correspondiente se obtiene con medios esterizantes, por ejemplo un alcohol, tal como un alcohol, en presencia de un catalizador ácido. En los compuestos que tienen un grupo 17 $\beta$ -hidroxi libre se forman en los tratamientos descritos 6-mono-éter o éster derivados de la forma enólica. Sin embargo se puede en las mismas reacciones esterizar o eterizar también el grupo 17-hidroxílico; la esterización se efectúa entonces preferentemente a temperatura más elevada. En los 6,17-diésteres se puede entonces disociar el grupo éster 6-enólico mediante hidrólisis ácida y se obtiene así el 17-monoéster.

30. La reducción de una doble unión existente en la posición 1,2 se puede efectuar, en forma en sí conocida, por ejemplo hidratación en presencia de un catalizador de palladio-carbón en un disolvente inerte, tal

302201

- 10 -



como benzol o tolueno, preferentemente a temperatura ambiente.

5. Los preparados farmacéuticos de la presente invención contienen los nuevos compuestos de eficacia farmacológica de las fórmulas (A) o (B) de arriba junto con materiales vehículo farmacéuticos, orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para la aplicación enteral, por ejemplo oral, parental o topical. Para la formación de los mismos entran
10. aquéllos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestерina y
15. otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semi-líquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado estos
20. preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente va-
25. liosos. Su obtención se efectúa en forma conocida. Contienen el material activo preferentemente en una cantidad de 0,01 - 50 mg por dosis individual o 0,03 - 50% especialmente de 0,1 - 10% en peso. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes.
30. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio. El



espectro de absorción ultravioleta está tomado en solución etanólica y el giro específico en solución cloroformica con un tubo de 1 dm de longitud.

5. La radiación se efectúa bajo atmósfera de nitrógeno en un recipiente de cuarzo, en el cual la fuente de luz está dispuesta en el centro y refrigerada con agua. Como fuente de luz sirven mecheros de baja presión NK 6/20 (luz monocromática de longitud de onda 254 m/μ) y mecheros de alta presión Q 81 (ambas de Quarzlampen GmbH, Hanau).
- 10.

- La mezcla de reacción se elabora como sigue: Recepción de la misma en éter, lavado de la fase orgánica con agua hasta el punto neutro y evaporación de la solución etérica secada sobre sulfato sódico anhidro en el evaporador de rotación.
- 15.

#### Ejemplo 1

- 500 mg de 3-oxo-4,5-óxido-17β-hidroxi-7aα-17α-dimetilo-oestrano (P.F. 138-140°, de éter) se exponen a la luz de un mechero de alta presión de mercurio en 20. 120 ml de dioxano durante 13 horas. Después se evapora la solución en vacío y el residuo, en solución de benzol-éter (4:1), se filtra a través de silicagel neutro. Se eluyen así 400 mg de 3,6-dioxo-17β-hidroxi-7aα,17α-dimetilo-A-nor-B-homo-oestrano o Δ<sup>5</sup>-3-oxo-5,17β-dihidroxi-7aα,17α-dimetilo-A-nor-B-homo-oestreno, que 25. después de disolver y precipitar una vez de metanol-agua funde a 168-169°.  $[\alpha]_D^{25} = +83^\circ$  (c=0,67 en cloroformo). Espectro infrarrojo:  $\nu_{\max} = 3550, 1640, 1595$  cm<sup>-1</sup> (cloroformo). Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\max} = 293$  m/μ (ε=9380).
- 30.

3022017

- 12 -



- En forma análoga se obtiene del 3-oxo-4,5-  
 óxido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilo-oestrano el 3,6-dioxo-  
 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilo-A-nor-B-homo-oestrano o el  
 $\Delta^5$ -3-oxo-6,17 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -metilo-A-nor-B-homo-  
 5. oestreno que, después de recristalizar de cloruro me-  
 tilénico-éter funde a 159-161°.

Ejemplo 2

- 1000 tabletas de un preparado anabólico  
 conteniendo 3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-7a $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-  
 10. A-nor-B-homo-oestrano.

Componentes:

3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-7a $\alpha$ ,17 $\alpha$ -di-	
metilo-A-nor-B-homo-oestrano	0,1 g
Lactosa	50,0 g
15. Acido salicílico coloidal con fécula	
hidrolizada	5,0 g
Fécula de trigo	20,9 g
Fécula de maranta	9,0 g
Estearato de magnesio	0,7 g
20. Talco	4,3 g
	<hr/>
	90,0 g
	<hr/>

Preparación:

- El 3,6-dioxo-17 $\beta$ -hidroxi-7a $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetilo-  
 25. A-nor-B-homo-oestrano se mezcla junto con la lactosa a  
 un polvo homogéneo y después se elabora en una máquina  
 mezcladora y amasadora con la cantidad prescrita de  
 ácido salicílico coloidal con fécula hidrolizada, fécula  
 de trigo y agua a una masa igualmente húmeda y li-  
 30. geramente plástica. Esta masa se granula y se seca. A



este granulado se agrega la fécula de maranta, el estearato de magnesio y talco y se prensa a tabletas del peso deseado en la forma conocida.

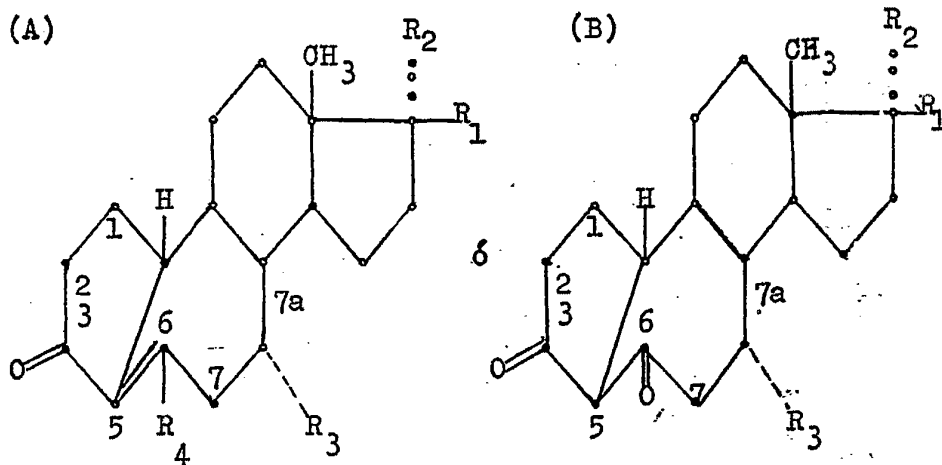
5. Para la administración parental son adecuadas las ampollas hasta 0,05 mg por ml, empleándose como vehículo, aceite de sésamo neutro, esterilizado.

N O T A

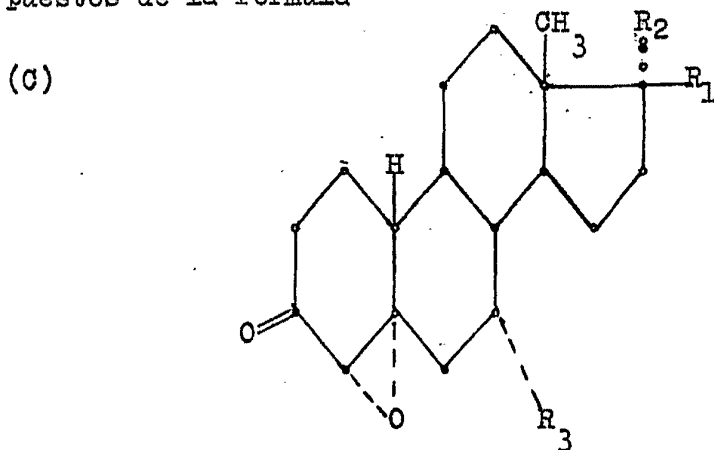
10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de adición presentadas
15. en Suiza, con fechas 19 de julio de 1963, 7 de febrero de 1964 y 5 de junio de 1964, números: 9081/63, 1503/64 y 7334/64, respectivamente, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita
20. 1er CERTIFICADO DE ADICION en España: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 286.306, concedida el 22 de julio de 1963, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE A-NOR-B-HOMOESTEROIDES"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 286.306, concedida el 22 de julio de 1963, por: "Procedimiento de obtención de A-nor-B-homoesteroides", de la serie oestránica de las fórmulas

302201 17 JUL 1964  
- 14 -



5. donde  $R_1$  y  $R_4$  representan cada uno un grupo hidroxil libre o esterizado o eterizado,  $R_2$  un grupo metílico y  $R_3$  un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, y sus derivados l-dehidro, caracterizado, porque los compuestos de la fórmula

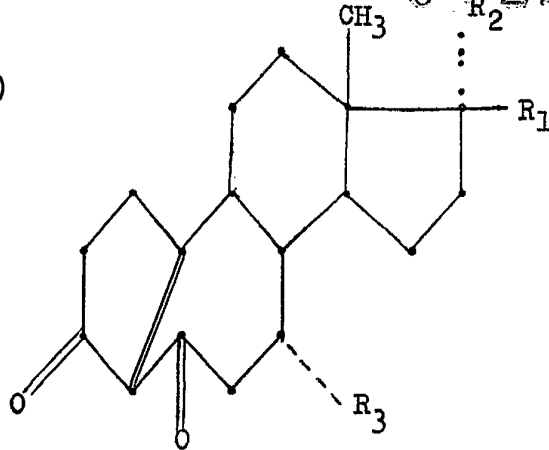


o sus derivados l-dehidro, en cuya fórmula  $R_1 - R_3$  tienen el significado arriba indicado, se irradian con la luz ultravioleta, o porque los compuestos de la fórmula

302201 17 JUL 1964



(D)



5. donde  $R_1 - R_3$  tienen el significado arriba indicado, se hidratan y, si se desea, en los compuestos obtenidos los grupos hidroxílicos libres se esterizan o eterizan en secuencia arbitraria o los grupos hidroxílicos esterizados o eterizados se liberan y/o en los compuestos obtenidos, que en la posición 1,2 muestren una doble unión, ésta se desatura.

10. 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la irradiación se efectúa en un hidrocarburo alifático o cicloalifático.

3ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la irradiación se efectúa en un éter alifático o cíclico.

15. 4ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizadas porque los productos de irradiación se tratan con un medio acilante y porque se aíslan los ciltatos 6-enólicos o los 6,17-diacilatos.

20. 5ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizadas porque como material de partida se emplea el 3-oxo-4,5-óxido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilo-



cestrano.

302201

17 JUN

- 5. 6ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª - 4ª, caracterizado porque como material de partida se emplea el 3-oxo-4,5-óxido-17β-hidroxi-7aα-17 - α dimetilo-oestrano.
- 7ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque los compuestos de la fórmula (D) se hidratan catalíticamente.
- 10. 8ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª y 7ª, caracterizadas porque la hidratación catalítica se efectúa en un alcohol alifático en presencia de un catalizador de carbón palladio a temperatura ambiente.
- 15. 9ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª, 7ª, y 8ª, caracterizadas porque los productos de hidratación se acilan y los acilatos 6-enólicos o los 6,17-diacilatos se aislan.
- 20. 10ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª, 7ª y 8ª, caracterizadas porque como material de partida se emplea el  $\triangle^{5(10)}$  - 3, 6-dioxo-17β-hidroxi-7aα-17α-dimetilo-A-nor-B-homo-oestreno.
- 11ª.- Mejoras según las reivindicaciones 1ª, 7ª y 8ª, caracterizadas porque como material de partida se emplea el  $\triangle^{5(10)}$  - 3,6-dioxo-17β-hidroxi-17α-metilo-A-nor-B-homo-oestreno.
- 25. 12ª.- "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 286.306, concedida el 22 de julio de 1963: "Procedimiento de obtención de A-nor-B-homoesteroides"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

302201

- 17 -



Esta memoria consta de diecisiete hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

17 JUL 1964

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME, -

J. BOMEZ ACEBO Y MODER