



C.07.5 // A61K

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

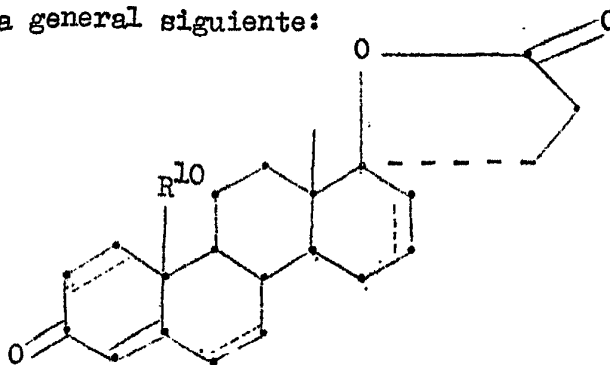
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROI-
DES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.
S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento
para la preparación de D-homoesteroides que tienen la fórmu-
la general siguiente:

5.



(I)

10. en la que



las líneas de trazos en las posiciones 1,2, 6,7 y 16,7 denotan enlaces opcionales.

5. R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico cuando está presente un solo enlace en la posición 1,2 o un grupo metílico cuando está presente un doble enlace en la posición 1,2.

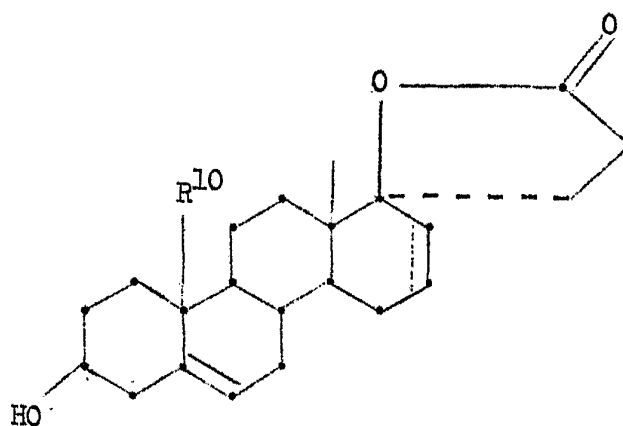
10. Revisten particular interés los D-homoesteroides de la fórmula I en donde R^{10} representa un grupo metílico y aquellos en donde está presente un enlace único en la posición 1,2. Ejemplo de estos compuestos preferidos es 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-cola-4,6-dien-23,17a-lactona. Otra clase preferida de D-homoesteroides de la fórmula I comprende aquellos en que está presente un doble enlace en la posición 16,17. Ejemplos de D-homoesteroides de la fórmula I en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno son
15. 3-oxo-19,21,24-trinor-D-homo-17aAlfa-col-4-en-23,17a-lactona, 3-oxo-19,21,24-trinor-D-homo-17aAlfa-cola-4,6-dien-23,17a-lactona, 3-oxo-19,21,24-trinor-D-homo-17aAlfa-cola-4,6,16-trien-23,17a-lactona, 3-oxo-19,21,24-trinor-D-homo-
20. -17aAlfa-cola-1,4,6-trien-23,17a-lactona.

Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homoesteroides de la fórmula I antes expuesta se preparan

25. oxidando la agrupación 3-hidroxi-delta⁵ en un D-homosteroide de la fórmula general
-



5.



(II)

10.

en la que

R^{10}

y la línea de trazos en la posición 16,17

tienen el significado antes indicado,

para convertirla en la agrupación 3-ceto-delta⁴ o 3-ceto-

15.

-delta^{4,6} o, siempre que R^{10} represente un grupo metilo, también en la agrupación 3-ceto-delta^{1,4,6}.

20.

La oxidación de un D-homoesteroides de la fórmula II puede llevarse a cabo según el procedimiento de Oppenauer (por ejemplo, por medio de isopropilato de aluminio), o utilizando un agente oxidante tal como trióxido de cromo (por ejemplo, reactivo de Jones), o según el procedimiento de Pfitzner-Moffatt utilizando sulfóxido de dimetilo/diciclohexilcarbodiimida (la delta⁵-3-cetona obtenida inicialmente requiere subsiguiente isomerización para convertirla en la delta⁴-3-cetona), o utilizando piridina/trióxido de azufre. Cuando se utiliza un agente de oxidación antes citado tal como $Br_2/LiBr/Li_2CO_3$ en dimetilformamida o cuando la oxidación se lleva a cabo según el procedimiento de Oppenauer en presencia de benzoquinona se obtiene un D-homoesteroides que contiene una agrupación 3-ceto-del-

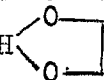
25.



ta^{4,6}. La 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona es apropiada, por ejemplo, para la oxidación con el fin de obtener un D-homosteroide que contenga una agrupación 3-ceto-delta^{1,4,6}.

5. Los materiales de partida de D-homosteroide pueden prepararse como sigue:

Se prepara un compuesto Grignard a partir de 17aAlfa-etinil-3beta,17a-dihidroxi-D-homo-androst-5-eno, en forma de por sí conocida, y se convierte en el derivado de ácido propiónico con dióxido de carbono. La sal sódica del derivado de ácido propiónico así obtenido se hidrogena, utilizando carbón paladiado en etanol acuoso hasta la absorción de un equivalente molar de hidrógeno. El derivado de ácido acrílico resultante se lactoniza espontáneamente y se hidrogena con la absorción de un segundo equivalente molar de hidrógeno para obtener un D-homosteroide de la fórmula II en donde se halla un enlace simple en la posición 16,17 y en donde R¹⁰ representa un grupo metílico.

20. Los materiales de partida de D-homosteroide que contienen un doble enlace en la posición 16,17 se preparan convenientemente, introduciendo una unidad C₃ en la posición 17a de una D-homo-5,16-androstadien-3beta-ol-17a-ona (para la preparación de materiales de partida en donde R¹⁰ representa un grupo metílico) en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante reacción con un reactivo de Grignard tal como BrMg-CH₂-CH₂-CH  o, de preferencia, con el compuesto lítico respectivo, convirtiendo la función aldehídica protegida en una función ácida y lac-



- tonizando el producto resultante mediante acidificación. De modo análogo, los materiales de partida de D-homoesteroide, en donde se halla presente un doble enlace en la posición 16,17 y en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse introduciendo un doble enlace
5. 16,17 en el éster D-homoestronometílico mediante bromación y deshidrobromación y luego, de modo análogo al antes expuesto, efectuando una reducción de Birch, sobre el anillo aromático, oxidando un grupo 17a-hidroxílico, introduciendo
10. una cadena lateral de ácido propiónico, por medio de una reacción de Grignard o condensación con ácido propiónico en presencia de hidróxido potásico, lactonizando la cadena lateral de ácido propiónico e hidrolizando el grupo 3-etéreo.
15. Los D-homoesteroides de la fórmula I antes expuestos poseen actividad farmacológica, siendo de particular interés su actividad sobre las reservas minerales del cuerpo. Así, pueden hallarse empleo, entre otros aspectos, para la descongestión de los edemas ocasionados, por
20. ejemplo, por la insuficiencia cardíaca.
- Los D-homoesteroides de la fórmula I antes expuesta puede utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible.
25. Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apto para administración enteral, percutánea o parenteral, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicol-



- les, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), en forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden contener también sustancias terapéuticamente valiosas aparte de los D-homosteroides proporcionados por el presente invento.
- 5.
- 10.

- La preparación de los medicamentos pueden realizarse en forma de por sí conocida, mezclando un D-homosteroide de la fórmula I con materiales de vehículo atóxicos, sólidos y/o líquidos que se utilizan normalmente en los preparados farmacéuticos y que son apropiados para la administración terapéutica (por ejemplo, los materiales de vehículo antes citados) y, si se desea, transformando la mezcla en la forma de dosificación farmacéutica deseada. Como guía para la dosificación puede utilizarse una dosis diaria de 10 a 200 mg según las exigencias individuales, la forma de administración y el juicio profesional de la persona que supervise la administración de los compuestos en cuestión.
- 15.
- 20.
- 25.

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

EJEMPLO 1

De una mezcla de 12,50 g de 3beta-hidroxi-D-ho-



- mo-21,24-dinor-17aAlfa-col-5-en-23,17a-lactona, 160 cc de ciclohexanona y 400 cc de tolueno se destilaron primeramente, agitando y bajo capa de argón, 80 cc de disolvente. Se añadieron luego 15,0 g de butilato terciario de aluminio y se calentó en reflujo durante dos horas en el separador de agua. Para la elaboración final, se concentró la mezcla reaccional hasta un volumen de unos 200 cc, se la vertió en agua helada/ácido clorhídrico diluido y se la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó con agua el extracto de cloruro de metileno, se le secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío. Se desoargó el residuo, en alto vacío y a 140° C, del disolvente y de los productos de condensación de peso molecular bajo y por último se le cromatografió en gel de sílice. Eluyendo con cloruro de metileno/acetona (95:5) se aislaron 10,3 g de 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-col-4-en-23,17a-lactona pura. Punto de fusión: 220-221° (acetona/éter isopropílico); $\epsilon_{241} = 16600$, $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$.

El material de partida se preparó así:

20. Se convirtió 3beta-acetoxi-17alfa-etinil-17-hidroxi-D-homo-androst-5-eno, con butil-litio, en la sal litica, que con CO₂ reaccionó dando ácido 3beta,17abeta-dihidroxi-D-homo-pregn-5-en-20-in-21-carboxílico, de punto de fusión 194-196°, $[\alpha]_D = 123^\circ$. Se hidrogenó catalíticamente este ácido en solución alcalina y después de acidificación dió 3beta-hidroxi-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-cola-5,20-dien-23,17a-lactona, de punto de fusión 205-207°, $[\alpha]_D = -43^\circ$. La hidrogenación catalítica con carbón paladiado en etanol de esta lactona dio la 3beta-hidroxi-



-D-homo-21,24-dinor-17 α -Alfa-ool-5-en-23,17 α -lactona, de punto de fusión 240-243 $^{\circ}$, $[\alpha]_D = -99^{\circ}$ ($c = 0,1$ en dióxano).

EJEMPLO 2

- Se calentaron a 80 $^{\circ}$ en 30 cc de dimetilformamida, 1,4 g de 3beta-hidroxi-D-homo-21,24-dinor-17 α -Alfa-ool-5-en-23,17 α -lactona, 1,8 g de bromuro de litio y 1,8 g de carbonato de litio y en el curso de 45 minutos se trató la mezcla con una solución de 1,32 g de bromo en 9,2 g de dióxano. A continuación se calentó la mezcla a 80 $^{\circ}$ por 2 horas todavía. Luego se vertió en agua la mezcla reaccional y se la acidificó con ácido acético. Se separó por filtración el precipitado y se le recristalizó dos veces a partir de acetona/hexano. Se obtuvo 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17 α -Alfa-oola-4,6-dien-23,17 α -Lactona pura, de punto de fusión 242 $^{\circ}$ -244 $^{\circ}$ C.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3

- Se disolvieron en 25 cc de sulfóxido de dimetilo y 25 cc de benceno 5,0 g de 3beta-hidroxi-D-homo-21,24-dinor-17 α -Alfa-oola-5,16-dien-23,17 α -lactona. Agitando y bajo capa de argón, se añadieron 1,2 cc de piridina y 0,6 cc de ácido trifluoroacético. Luego se agregaron 7,6 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Se dejó en agitación por una noche a la temperatura del ambiente y luego se añadió a la suspensión, ligeramente amarillenta, una mezcla de 3,4 g de ácido oxálico, 31 cc de metanol y 350 cc de éter y se agitó por una hora todavía. Para la elaboración final, se trató la mezcla con 400 cc de agua, se agitó durante 15 minutos y a continuación se filtró. El filtrado se lavó conse-
- 20.
- 25.



- cutivamente con solución de bicarbonato sódico y con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó en vacío. Se disolvió el producto bruto en 150 cc de ácido acético y 15 cc de ácido clorhídrico 2-N y se le mantuvo durante una hora a la temperatura del ambiente. Luego se vertió la solución en agua con hielo, se extrajo con cloruro de metileno y se lavaron los extractos con cloruro de metileno con solución de carbonato sódico y con agua. Después de secar sobre sulfato sódico se evaporó el disolvente en vacío y se recristalizó el residuo a partir de acetona/hexano. Se obtuvo 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-cola-4,16-dien-23, 17a-lactona pura de punto de fusión 218-219° C, $\epsilon_{240} = 16650$.

El material de partida se preparó así:

15. Se bromó con CuBr_2 3beta-acetoxi-D-homo-androst-5-en-17a-ona y por tratamiento consecutivo con carbonato de calcio en dimetilacetamida y acetilación con anhídrido acético/piridina se la convirtió en 3beta-acetoxi-D-homo-androsta-5,16-dien-17a-ona. Se transformó este compuesto, mediante tratamiento con bromuro de 3beta-etilendioxi-n-propilmagnesio y acetilación consecutiva, en 3beta-acetoxi-17aAlfa-(3',3'-etilendioxa-propil)-17a-hidroxi-D-homo-androst-5-eno. La saponificación ácida de este etilence-tal, la oxidación según Jones, la saponificación del grupo 3beta-acetoxílico con carbonato potásico y el tratamiento consecutivo con ácido dió la 3beta-hidroxi-D-homo-21, 24-dinor-17aAlfa-cola-5,16-dien-23,17a-lactona.

EJEMPLO 4

De modo análoga al descrito en el Ejemplo 2,



a partir de la 3beta-hidroxi-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-cola-5,16-dien-23,17a-lactona se obtuvo la 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-cola-4,6,16-trien-23,27a-lactona de punto de fusión 214^o-214,5^o C.

5.

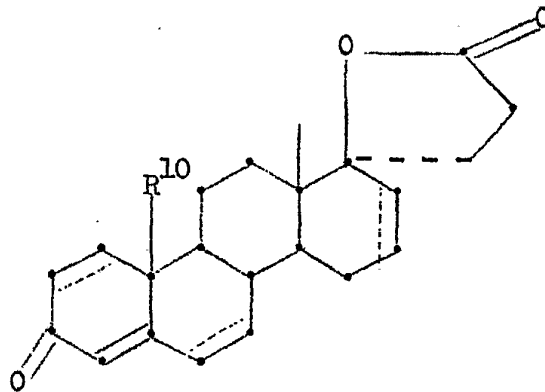
= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 13763/73 del 26 de Septiembre de 1973.

1.- Un procedimiento para la preparación de D-ho-
moesteroides de la fórmula general

15.



(I)

20.

en la que

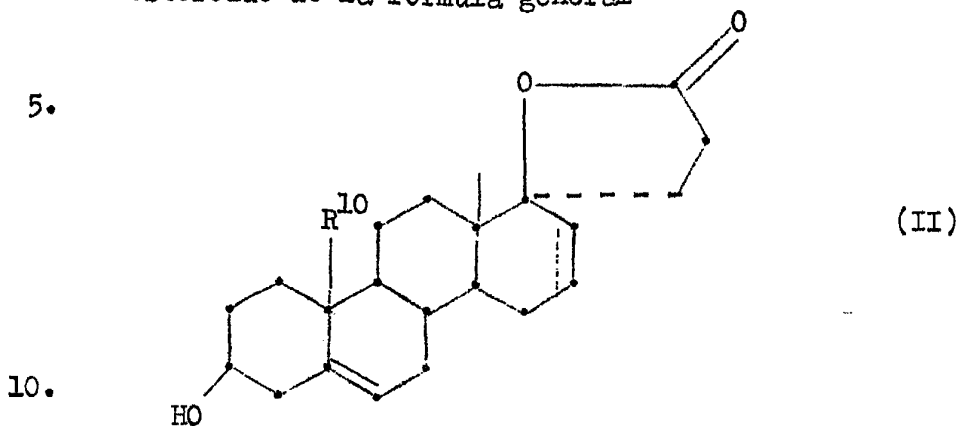
las líneas de trazos en las posiciones 1,2-, 6,7-
y 16,17 denotan enlaces opcionales,

25.

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo
metílico cuando está presente un solo enlace
en la posición 1,2 o un grupo metílico cuando
está presente un doble enlace en la posición
1,2,



cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende oxidar la agrupación 3-hidroxi-delta⁵ en un D-homosteroide de la fórmula general



en la que

R^{10} y la línea de trazos en la posición 16,17

tienen el significado antes indicado,

15.

para convertirla en la agrupación 3-ceto-delta⁴ o 3-ceto-delta^{4,6} o, siempre que R^{10} represente un grupo metilo, también en la agrupación 3-ceto-delta^{1,4,6}.

20.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se oxida un D-homosteroide de la fórmula II, en donde R^{10} representa un grupo metílico, para obtener un D-homosteroide de la fórmula I conteniendo un grupo 3-ceto-delta⁴ o 3-ceto-delta^{4,6}.

25.

3.- Un procedimiento para la preparación de D-homosteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 SEPT 1974
P.a. JACQUE LEBLANC

mpc.

Firmado: JCSSE L. N. CRA