

437.099



28 ABR. 1957

RAN 4104/123-001

Int. Cl. C07J/A61K

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

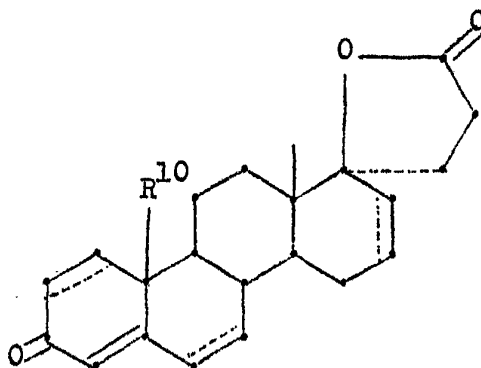
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.



(I)

10.

28 ABR 1957



en la que

las líneas de trazos en las posiciones 1,2, 6,7 y 16,17 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,

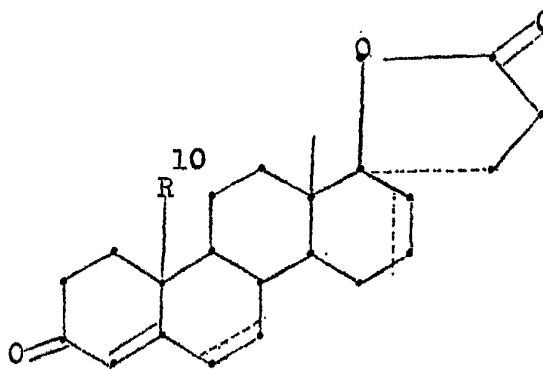
10. Revisten particular interés los D-homoesteroides de la fórmula I en donde R^{10} representa un grupo metílico y aquellos en donde está presente un enlace único en la posición 1,2. Ejemplo de estos compuestos preferidos es 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-cola-4,6-dien-23,17a-lactona. Otra clase preferida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

25. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homoesteroides de la fórmula I antes expuesta se preparan deshidrogenando un D-homoesteroide de la fórmula general

28 ABR. 1964



5.



(II)

10.

en la que R^{10} y las líneas de trazos en la posición 6,7 y 16,17 tienen el significado antes indicado, en la posición 1,2 y/o 6,7 (únicamente en la posición 1,2 cuando R^{10} representa un grupo metilo),

15.

La 1,2-deshidrogenación de un D-homosteroide de la fórmula II puede llevarse a cabo de forma de por sí conocida; por ejemplo, de forma microbiológica o utilizando un agente de deshidrogenación como un dióxido de selenio, 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona, cloranilo, triacetato de talio o tetraacetato de plomo. Los microorganismos apropiados para la 1,2-deshidrogenación son, por ejemplo, Schizomycetes, especialmente aquellos del género *Arthrobacter* (por ejemplo, *A. simplex* ATCC 6946), *Bacillus* (por ejemplo, *B. lentus* ATCC 13805 y *B. sphaericus* ATCC 7055), *Pseudomonas* (por ejemplo *P. aeruginosa*

20.

IFO 3505), *Flavobacterium* (por ejemplo, *F. flavescens* IFO 3058), *Lactobacillus* (por ejemplo, *L. brevis* IFO 3345) y *Nocardia* (por ejemplo, *N. opaca* ATCC 4276).

La introducción de un doble enlace delta⁶ en un D-homosteroide 6,7-saturado de la fórmula II puede



llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando una benzoquinona
substituida tal como cloranilo (véase J. Am. Chem. Soc.
82, 4293 -1960-; 81, 5951 -1959-) o utilizando 2,3-di-
cloro-5,6-diciano-benzoquinona o con el empleo de dióxido
de manganeso (véase J. Am. Chem. Soc. 75, 5932 -1953-).
5.

Con el empleo de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzo-
quinona o cloranilo puede obtenerse directamente un 1,4,6-
trisdehidro-D-homoesteroide a partir de un D-homoesteroi-
de 6,7-saturado de la fórmula II en donde R¹⁰ representa
un grupo metílico.
10.

Los materiales de partida de D-homoesteroides
pueden prepararse como se describe a continuación o de
modo análogo.

Los D-homoesteroides de la fórmula I antes ex-
puestos poseen actividad farmacológica, siendo de parti-
cular interés su actividad sobre las reservas minerales
del cuerpo. Así, puede hallarse empleo, entre otros aspec-
tos, para la descongestión de los edemas ocasionados, por
ejemplo, por la insuficiencia cardíaca.
15.

Los D-homoesteroides de la fórmula I antes ex-
puesta, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo,
en forma de preparados farmacéuticos que los contengan
en asociación con un vehículo farmacéutico compatible.
Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte,
20.

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, polialquilenglico-
les, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden
25.

28 APR 1954



5. 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.

10. La preparación de los medicamentos puede realizarse de 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

Se trató en el curso de 3 minutos con una solución de 3,1 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona en



- 50 cc de dioxano que contenía 6,5 % de HCl una solución de 4,0 g de 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17 α -Alfa-col-4-en-23,17 α -lactona en 200 cc de dioxano que contenía 6,5% de HCl. Luego se agitó la mezcla durante 7 minutos a la temperatura del ambiente y se trató la solución con 50 g de NaHCO₃. Se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente por 30 minutos más y a continuación se la calentó en reflujo durante 30 minutos. Luego se le enfrió, se separó por filtración el precipitado y se pasó el filtrado por 100 g de Alox II, eluyendo al final todavía con acetato de etilo. Los filtrados, combinados, se evaporaron en vacío y el residuo se cromatografió en 200 g de gel de sílice. Eluyendo con cloruro de metileno/acetona (97:3) se aisló 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17 α -Alfa-cola-4,6-dien-23,17 α -lactona pura, de punto de fusión 242-244°; $\epsilon_{284} = 27200$, $[\alpha]_D = +25^\circ$ (c = 0,1 en dioxano).
5.
10.
15.

Por último, mediante elución con cloruro de metileno/acetona (9:1) se obtuvo 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17 α -Alfa-cola-1,4,6-trien-23,17 α -lactona, de punto de fusión 179-180°C;

20.
 $\epsilon_{222} = 11600$, $\epsilon_{255} = 9300$, $\epsilon_{298} = 12500$, $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ (c = 0,1 en dioxano).

El material de partida se preparó así:

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-perg-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 acidi-

25.



28 ABR. 1975

ficación 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

5. paladiado en etanol de esta lactona dio la 3beta-hidroxi-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-col-5-en-23,17a-lactona, de punto de fusión 240-243°, $[\alpha]_D = -99^\circ$ ($c = 0,1$ en dioxano).

10. De una mezcla de 12,50 g de 3beta-hidroxi-D-homo-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

15. reaccional hasta un volumen de unos 200 cc, de 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 descargó 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-17a-alfa-col-4-en-23,17a-lactona pura. Punto de fusión: 220-221° (acetona/éter isopropílico); $\epsilon_{241} = 16600$, $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$.

EJEMPLO 2

Se disolvieron 1,5 g de 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-cola-4,6-dien-23,17a-lactona en 50 cc de tetra



28 ABR. 1975

hidrofurano que contenía 2% de HCl. Se trató esta solución con 1,2 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona y se la agitó durante 16 horas a la temperatura del ambiente. La elaboración final acostumbrada dió un producto que, des-

5. pués de recristalización a partir de acetona/hexano, proporcionó 3-oxo-D-homo-21,24-dinor-17aAlfa-cola-1,4,6-trien-23,17a-lactona pura, de punto de fusión 179-180°C.

- . -

N O T A

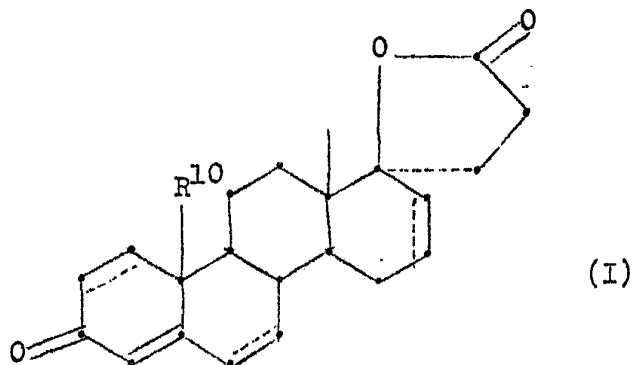
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 430.369 de fecha 25 Septiembre 1974, con prioridad de la demanda de patente suiza nº13.763/73 del 26 Septiembre 1973.

10.

15.

1. Un procedimiento para la preparación de D-homoesteroides, de la fórmula general

20.



en la que

las líneas de trazos en las posiciones 1,2-, 6,7-





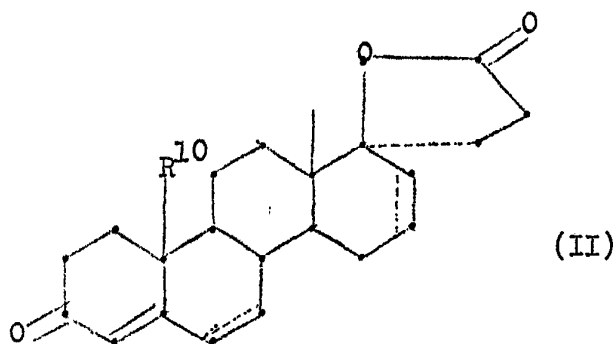
28 ABR. 1975

y 16,17 denotan enlaces opcionales,
 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.

5.

cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende deshidrogenar un D-homosteroide de la fórmula general

10.



15.

en la que

R^{10} y las líneas de trazos en la posición 6,7- y 16,17 tienen el significado antes indicado, en la posición 1,2- y/o 6,7 (únicamente en la posición 1,2 cuando R^{10} representa un grupo metilo).

20.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se deshidrogena un D-homosteroide 6,7-saturado de la fórmula II, en donde R^{10} representa, un grupo metílico, en la posición 6,7.

25.



28 ABR. 1975



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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 28 Abril 1975

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado por JOSE F. NIETO

