

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 21	NUMERO 44 1 52 2	13 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 6 OCT. 1975	

RAN 4104/134-000
PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
13424/74	7-10-74	Suiza
15950/74	2-12-74	Suiza
3195/75	13-3-75	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

73 INVENTOR (ES)
Leo Alig, Marcel Muller, Rudolf Wiechert. Andor Furst, Ulrich Kerb,

75 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

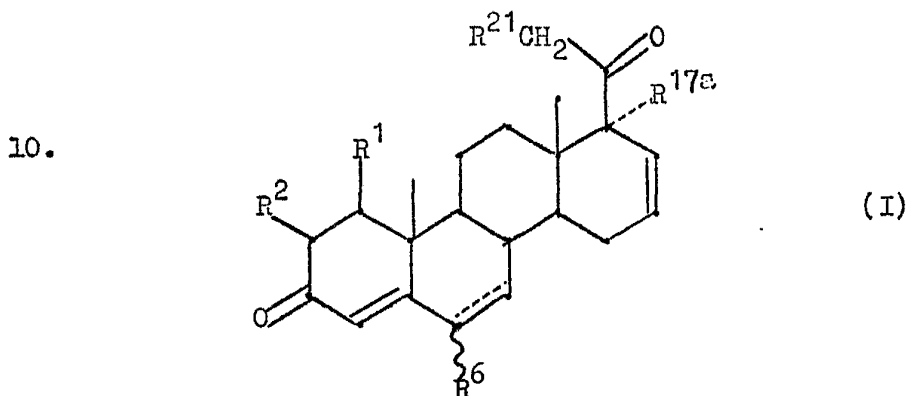
74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a esteroides. Más concretamente el invento se refiere a D-homoesteroides, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

5.

Los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente :



15.

en la que

R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o

R^1 y R^2 juntos representan un enlace carbono-carbono;

20.

R^6 representa un átomo de hidrógeno, o el grupo de metilo;

R^{17a} representa un grupo de hidroxilo, aciloxilo, alcoxilo o de alquilo inferior;

R^{21} representa un átomo de hidrógeno, flúor o

25.

cloro y

la línea de trazos en la posición 6,7 denota un enlace carbono-carbono opcional.

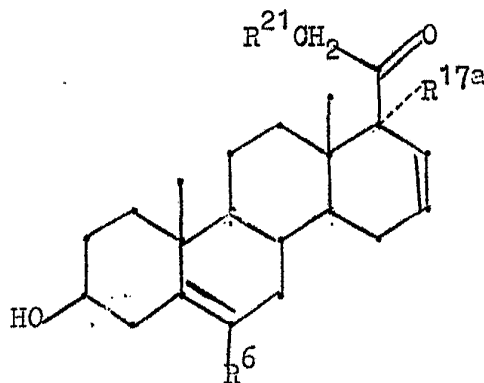
Un grupo aciloxílico puede derivarse de un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado, un ácido

- carboxílico cicloalifático, un ácido carboxílico alicíclico o un ácido carboxílico aromático, conteniendo dichos ácidos, de preferencia, 15 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de éstos ácidos son ácido fórmico, ácido acético, ácido pivalico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido oenántico, ácido undecilénico, ácido oleico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido ciclohexilpropiónico, ácido fenilacético y ácido benzoico. Se prefieren, en especial, los grupos alcanoiloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono. Los grupos alcoxílicos pueden ser grupos de cadena lineal o ramificada y contener, de preferencia, 15 átomos de carbono a lo sumo. Se prefieren, especialmente, los grupos alcoxílicos, particularmente los grupos de metoxilo y etoxilo. Los grupos alquílicos inferiores contienen, de preferencia, de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente los grupos de metilo y etilo.

Los D-homoesteroides 6,7-saturados de la fórmula I, un sustituyente en la posición 6 puede tener configuración alfa o beta, prefiriéndose los alfa-isómeros.

- Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homoesteroides de la fórmula I se preparan, oxidando la agrupación 3-hidroxi-delta⁵ en un D-homoesteroide de la fórmula general

25.



(II)

en la que

R^6 , R^{17a} y R^{21} tienen el significado antes indicado, para obtener la agrupación 3-ceto-delta⁴, 3-ceto-delta^{4,6} o 3-ceto-delta^{1,4,6},

5. La oxidación de un D-homoesteroide de la fórmula II puede llevarse a cabo según el procedimiento de Oppenauer (por ejemplo mediante isopropilato de aluminio), o utilizando un agente de oxidación como trióxido de cromo (por ejemplo reactivo de Jones), o según el procedimiento de Pfitzner-Moffatt utilizando sulfóxido de dimetilo/diciclohexilcarbodiimida (requiriendo la delta⁵-3-cetona inicialmente obtenida subsiguiente isomerización para formar la delta⁴-3-cetona), o utilizando piridina/trióxido de azufre. Cuando se utilizan los agentes de oxidación
10. previamente citados se obtiene una agrupación 3-ceto-delta⁴. Cuando se utiliza un agente oxidante tal como bromo/bromuro de litio/litio-carbonato en dimetilformamida o cuando la oxidación se lleva a cabo según el procedimiento de Oppenauer en presencia de benzoquinona, la oxidación
15. proporciona una agrupación de 3-ceto-delta^{4,6}. Un agente apropiado para la oxidación a un 3-ceto-delta^{1,4,6}-esteroide es, por ejemplo 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona.
20. Una clase preferida de D-homoesteroides de la

25. fórmula I comprende aquella en donde R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 representa un átomo de hidrógeno o el grupo metílico, R^{17a} representa un grupo de hidroxilo o C₁₋₇-alcanciloxilo y R^{21} representa un átomo de hidrógeno o de cloro, especialmente, aquellos en

donde R^1 , R^2 y R^{21} representan , cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 representa un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo, y R^{17a} representa un grupo de C_{1-7} -alcanoi-
loxilo y en donde se encuentra presente un doble enlace
5. en la posición 6,7.

Ejemplos de D-homoesteroides de la fórmula general I son

- la 17aAlfa-acetoxi-6alfa-metil-D-homo-4,16-pregnadien-
-3,20-diona,
10. la 17aAlfa-acetoxi-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-diona,
la 17aAlfa-acetoxi-6alfa-metil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-
-3,20-diona,
la 17aAlfa-acetoxi-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona,
la 17aAlfa-acetoxi-6-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-
15. -3,20-diona,
la 17aAlfa-acetoxi-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
la 17aAlfa-acetoxi-6-metil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-
-3,20-diona,
la 17aAlfa-acetoxi-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-
20. -diona,
la 6alfa,-17aAlfa-dimetil-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-
-diona,
la 17aAlfa-metil-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-diona,
la 6alfa-17aAlfa-dimetil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-
25. -diona,
la 17aAlfa-metil-D-homo-1,4,16-pregnatrien-3,20-diona,
la 6,17aAlfa-dimetil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
la 17aAlfa-metil-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-diona,
la 6,17aAlfa-dimetil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-

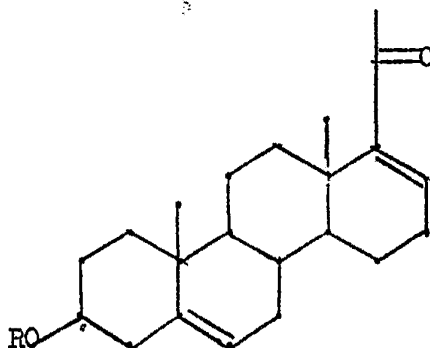
-diona,

la 17 α -Alfa-metil-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-diona,

5. Los D-homoesteroides empleados como materiales de partida en el procedimiento precedente pueden, siempre que su preparación no haya sido ya descrita, prepararse en analogía con los métodos indicados en los ejemplos.

Un grupo 17 α -metílico puede introducirse en D-homoesteroide de la fórmula general

10.



15.

en la que

R representa un grupo tal como un grupo de tetrahidropiraniilo o metoximetilo,

20. en forma de por sí conocida mediante desprotonación con tercibutilato potásico en un disolvente apropiado (por ejemplo tetrahidrofurano o butanol terciario) y subsiguiente reacción con yoduro de metilo.

25. Los D-homoesteroides de la fórmula I tienen una actividad hormonal, especialmente sobre el sistema endocrino y se caracterizan por una selectividad de la acción. Por consiguiente pueden utilizarse como agentes hormonalmente activos (por ejemplo como progestativos). Pueden administrarse por vía oral o parenteral. Las dosis apropiadas

das pueden hallarse entre 0,005 mg/kg y 0,15 mg/kg por día.

- Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible que pueden ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para administración onteral, percutánea o parenteral como agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semi-sólida (por ejemplo de pomadas) o forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tal como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden contener también sustancias de valor terapéutico aparte de los D-homoesteroides proporcionados por este invento.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 1

- Se calientan hasta ebullición 1,15 g de 3beta-hidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-5,16-prognadien-20-ona bruta en 2 cc de tolueno con 1,1 cc de ciclohexanona y se trata con una solución de 550 mg de isopropilato de aluminio, en 2 cc de tolueno. Después de 45 minutos de destilación lenta, se trata con éter, se lava con ácido sulfúrico diluido y con agua, se seca y se evapora. El resi-
- 25.

duo se cromatografía en gel de sílice y se recristaliza de metanol. Se obtiene 17aAlfa-metil-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-diona, de punto de fusión 181,5-185,5º C UV: $\epsilon_{242} = 16100$.

5. El material de partida puede prepararse como sigue :

Se disuelven 10 g de 3beta-hidroxi-D-homo-5,17(17a)-pregnadien-20-ona en 100 cc de tetrahidrofurano y 10 cc de 2,3-dihidro-4H-pirano, se trata la solución con 0,1 cc de oxocloruro de fósforo y se agita a continuación por 1 hora a la temperatura del ambiente. Luego se agita la mezcla en agua helada con adición de bicarbonato sódico, se separa por filtración bajo succión el precipitado separado y se le lava. El residuo se recoge en cloruro de metileno, se seca y después de la evaporación se recristaliza en éter diisopropílico. Se obtiene 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-D-homo-5,17(17a)-pregnadien-20-ona, de punto de fusión 153º/154-155º C.

Se disuelven en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto y 45 cc de butanol terciario absoluto 1,62 g de butilato potásico terciario. A la solución, enfriada en baño de hielo, se le añaden bajo corriente de nitrógeno 3,6 g de 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-D-homo-5,17(17a)-pregnadien-20-ona. En esta solución, ahora de color pardo oscuro, se instilan 1,65 cc de yoduro de metilo y se la agita a continuación durante 30 minutos a 0ºC y haciendo pasar nitrógeno por encima de la mezcla. Luego se la agita en agua helada, se separa por filtración el precipitado, se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua y se

- seca. El residuo obtenido después de la evaporación se cromatografía en gel de sílice, lo que da 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17aAlfa-metil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona. Una muestra recristalizada de éter diisopropílico funde a 169,5-170,5°C.
- 5.

- 1,4 g de la 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17aAlfa-metil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona se trata en 27 cc de metanol con 650 mg de ácido oxálico disueltos en 6,5 cc de agua y se calienta la mezcla en reflujo durante 1 1/2 horas. Luego se agita la mezcla en agua helada, se separa por filtración bajo succión el precipitado separado, se le toma en cloroformo y se lo seca. Después de la evaporación, se obtiene 3beta-hidroxi-17aAlfa-metil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona bruta.
- 10.

15.

EJEMPLO 2

- Se tratan con 0,55 cc de reactivo de Jones 440 mg de 17aAlfa-acetoxi-3beta-hidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona en 30 cc de acetona, se agita durante 5 minutos, se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se lavan con agua, se secan y se evaporan. El aceite resultante se agita a la temperatura del ambiente en 8 cc de dioxano y 0,8 cc de ácido clorhídrico 2 N durante 1 hora. Luego se evapora la mezcla y se cromatografía el residuo en gel de sílice. La 17aAlfa-acetoxi-D-homopregna-4,16-dien-3,20-diona obtenida funde a 222-223°C (a partir de acetona-hexano).
- 20.
- 25.

El material de partida puede prepararse como sigue :

- Se hace reaccionar la 3beta,17aAlfa-dihidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona, en anhídrido acético y trietilamina y en presencia de p-N,N-dimetilaminopiridina, lo que da 3beta-17aAlfa-diacetoxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona (punto de fusión: 179-180°C $[\alpha]_D = -273^\circ$; $c = 0,1$ % en dioxano) y a continuación se saponifica ésta parcialmente con carbonato potásico en metanol para obtener la 17aAlfa-acetoxi-3-beta-hidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona.

10.

EJEMPLO 3

- Oxidando con oxígeno 3beta-hidroxi-D-homopregna-5,17-dien-20-ona en dimetilformamida y tetrahidrofurano y en presencia de butilato potásico terciario y fosfito de trimetilo, se obtiene la 3beta,17aAlfa-dihidroxi-D-homopregna-5,16-dien-20-ona, de punto de fusión 241-243°C, $[\alpha]_D = 187^\circ$ ($c = 0,1$ % en dioxano). Por oxidación según el procedimiento de Pfitzner-Moffatt, se obtiene de ella la 17aAlfa-hidroxi-D-homopregna-4,15-dien-3,20-diona, de punto de fusión 177-178°C. UV: $\epsilon_{240} = 16800$; $[\alpha]_D = +18^\circ$ ($c = 0,1$ % en dioxano).

20.

EJEMPLO 4

- Se calientan hasta ebullición 1,35 g de 3beta-hidroxi-17aAlfa-etil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona en 27 cc de tolueno con 1,4 cc de ciclohexanona y se trata la mezcla con una solución de 650 mg de isopropilato de aluminio en 2 cc de tolueno. Luego se calienta la mezcla con destilación lenta durante 45 minutos, se la diluye a continuación con éter, se la lava con ácido sulfúrico 2-N y con agua y se cromatografía en gel de sílice el residuo

25.

obtenido después de la evaporación. Tras la recristalización a partir de éter diisopropílico, se obtienen 485 mg de 17aAlfa-etil-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-diona, de punto de fusión 153-154°C; UV: $\epsilon_{241} = 16800$.

5. El material de partida puede prepararse como sigue :

- Se disuelven en 24,5 cc de dimetilformamida y 3,75 cc de butanol terciario 1,9 g de butilato potásico terciario. En la solución, enfriada en baño de hielo, se disuelven bajo corriente de nitrógeno 3,0 g de 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-D-homo-5,17(17a)-pregnadien-20-ona. Se adicionan luego en el curso de 15 minutos 1,38 cc de yoduro de etilo y se agita la mezcla durante 40 minutos a la temperatura de baño de hielo. A continuación se agita la mezcla en agua helada, se separa por filtración el precipitado, se le lava bien con agua y se le recoge en cloruro de metileno. Después de evaporación se cromatografía el residuo en gel de sílice y, después de cristalización en metanol, se obtienen 1,8 g de 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17aAlfa-etil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona, de punto de fusión 136-138°C.
- 10.
- 15.
- 20.

- 1,8 g de 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17aAlfa-etil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona en 36 cc de metanol y 9 cc de agua se tratan con 300 mg de ácido oxálico y se calienta la mezcla en reflujo durante 45 minutos. Luego se agita en agua helada la mezcla, se separa por filtración el precipitado, se lava y se seca. Se obtienen 1,35 g de 3beta-hidroxi-17aAlfa-etil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona bruta.
- 25.

EJEMPLO 5

- Se tratan 570 mg de 3beta-hidroxi-17aAlfa-butil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona en 11,5 cc de tolueno y 0,57 cc de ciclohexanona con una solución de 280 mg de isopropilato de aluminio en 1 cc de tolueno y la mezcla resultante se reacciona y acaba tal como se ha descrito en el Ejemplo 11. Después de cromatografía en gel de sílice, se obtienen 355 mg de 17aAlfa-butil-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-diona, de punto de fusión 82-85°C; UV: $\epsilon_{241} = 15600$.

El material de partida puede prepararse como sigue :

- Se disuelven en 40 cc de dimetilformamida y 8 cc de butanol terciario 2,5 g de butilato potásico terciario. En la solución, enfriada en baño de hielo, se disuelven, bajo corriente de nitrógeno, 2,5 g de 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-D-homo-5,17(17a)-pregnadien-20-ona. Se instilan luego en el curso de 15 minutos 1,25 cc de 1-bromobutano y se agita la mezcla por 2 $\frac{1}{2}$ horas a temperatura del baño de hielo. Se elabora la mezcla y se cromatografía el residuo en gel de sílice, con lo cual se obtienen 780 mg de 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17aAlfa-butil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona bruta. Una muestra recristalizada de metanol funde a 139-140°C.
- 750 mg de la 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17aAlfa-butil-D-homo-5,16-pregnadien-20-ona bruta se hacen reaccionar en 15 cc de metanol y 3,75 cc de agua con 375 mg de ácido oxálico tal como se ha descrito en el Ejemplo 4. Tras la elaboración final de la mezcla como se

ha descrito en el Ejemplo 4, se obtienen 570 mg de 3beta--hidroxi-17aAlfa-butil-D-homo-5,16-prognadion-20-ona bruta.

5. El ejemplo que sigue ilustra un preparado farmacéutico típico que contiene los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento.

EJEMPLO A

Una pastilla para administración oral puede contener los ingredientes siguientes :

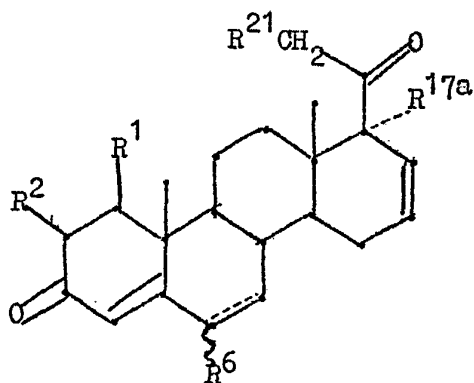
10.	Ingrediente activo (por ejemplo)	
	17aAlfa-acetoxi-D-homoprogna-4,6,16-	
	-trion-3,20-diona	1 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón	37 mg
15.	Talco	1,8 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
	Peso total	100,0 mg

REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núm. 13424/74 del 7 de octubre de 1974, núm. 15950/74 del 2 de diciembre de 1974 y núm. 3195/75 del 13 de marzo de 1975.

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

5.



(I)

en la que

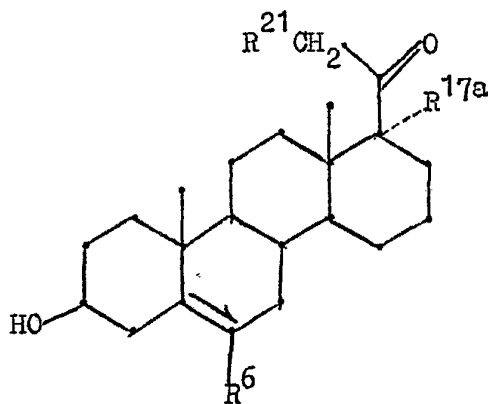
- R¹ y R² representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o
10. R¹ y R² juntos representa un enlace carbono-carbono;
R⁶ representa un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo;
- R^{17a} representa un grupo de hidroxilo, aciloxilo, alooxilo o de alquilo inferior;
15. R²¹ representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro y

la línea de trazos en la posición 6,7 denota un enlace carbono-carbono opcional,

caracterizado porque comprende

20. oxidar la agrupación 3-hidroxi-delta⁵ en un D-homoesteroide de la fórmula general

25.



(II)

en la que

R^6 , R^{17a} y R^{21} tienen el significado antes indicado, para obtener la agrupación 3-ceto-delta⁴, 3-ceto-delta^{4,6} o 3-ceto-delta^{1,4,6}.

5. 2. Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización la oxidación del D-homoesteroide de fórmula II se lleva a cabo tratando el oltado compuesto con un agente oxidante seleccionado entre isopropilato de aluminio según método Oppenauer), trióxido de cromo (reactivo de Jones) ó dimetilsulfóxido/di-ciclohexilcarbodiimida según (Phittzner-Moffatt).

10. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización preferentemente se constituyen las
15. 17aAlfa-etil-D-homo-4, 16-pregnadien-3, 20-diona,
17aAlfa-butil-D-homo-4, 16-pregnadien-3, 20-diona,
17aAlfa-metil-D-homo-4, 6, 16-pregnatrien-3, 20-dione o
17aAlfa-metil-D-homo-1, 4, 6, 16-pregnatetraen-3, 20-diona.

20. 4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización se forma selectivamente un D-homoesteroide de la fórmula I expuesta en la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 representa un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo, R^{17a} representa un grupo de hidroxilo o C_{1-7} -alcanciloxilo y R^{21}
25. representa un átomo de hidrógeno o de cloro.

5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización también selectivamente se forma un D-homoesteroide de la

fórmula I, en donde R^1 , R^2 y R^{21} representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R^6 representa un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo, y R^{17a} representa un grupo C_{1-7} alcanoiloxílico y en donde se halla presenta un doble enlace en la posición 6,7.

5.

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

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.

Madrid, a 6 Octubre 1975

p.a.

D. P.

Firmado por el inventor