

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	457731	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		12 ABR. 1977	

(RAN 4104/145-000)

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
4638/76	13 Abril 1976	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

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)

72 INVENTOR (ES)

Andor Fürst, Marcel Müller, Jürg Gutzwiller, Ulrich Kerb y
Rudolf Wiechert.

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

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

5 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

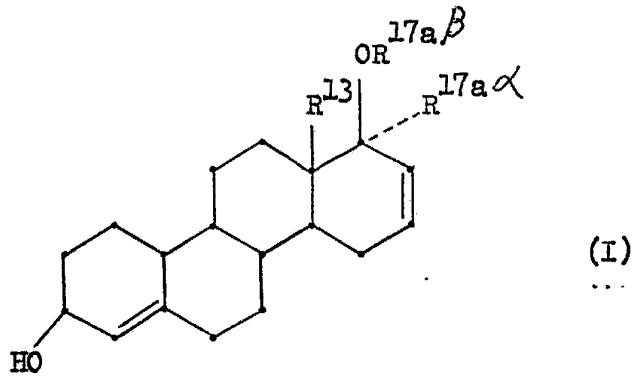
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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

10.

15.



en donde

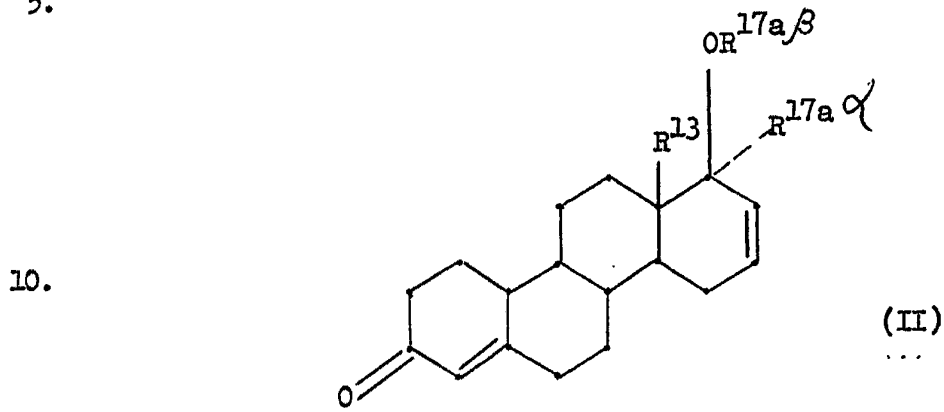
20.

R^{13} representa un grupo de alquilo inferior,
 $R^{17a\beta}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo acílico o alquílico inferior y
 $R^{17a\alpha}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior, etinilo, l-propinilo, vinilo, cloroetinilo, butadienilo o propadienilo.

25.

Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homoesteroides de la fórmula I anterior se preparan reduciendo el grupo 3-ceto en D-homoesteroide de la fórmula general

5.



en donde

15. R^{13} , $R^{17a\beta}$ y $R^{17a\alpha}$ tienen el significado antes indicado, a grupo hidroxílico.

20. La expresión "acilo" utilizada en esta descripción denota, en particular, grupos acilícos derivados de ácido alcancarboxílico inferior (conteniendo 7 átomos de carbono a lo sumo), tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido onántico; o de ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico; o de ácidos carboxílicos aromáticos, preferentemente monocíclicos tal como ácido ben-

25.

- zoico, ácido fenilacético o ácido fenoxiacético; o ácidos carboxílicos heterocíclicos tal como ácido nicotínico; o de ácidos carboxílicos cicloalifáticos, por ejemplo, ácidos cicloalquilalcancarboxílicos tal como ácido ciclopentilpropiónico, ácido ciclohexilacético; ácido ciclopropilacético o ácidos cicloalcancarboxílicos tal como ácido ciclopropan-carboxílico, ácido ciclopentan-carboxílico o ácido ciclohexan-carboxílico.

5. Los grupos de alquilo inferior a que se hace referencia en esta descripción pueden contener hasta 7 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de estos grupos son el metílico, etílico, propílico, isopropílico y butílico y los isómeros de este último. De preferencia R^{13} representa el grupo metílico o etílico.

10. Un grupo preferido de D-homoesteroides de la fórmula I es aquel en donde R^{13} representa un grupo metílico o etílico, $R^{17aAlfa}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico y $R^{17aBeta}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alcaboilo inferior.

Ejemplos de D-homoesteroides de la fórmula I son:

- 3beta-17aBeta-dihidroxi-D-homoestra-4,16-dieno,
25. 17aAlfa-etinil-3beta,17aBeta-dihidroxi-D-homoestra-4,16-dieno,

17aBeta-acetoxi-17aAlfa-etinil-13-etil-3Beta-
-hidroxi-D-homogona-4,16-dieno,

3Beta-hidroxi-17aBeta-propioniloxi-D-homoestra-
-4,16-dieno,

5. 17aBeta-acetoxi-3beta-hidroxi-D-homoestra-
-4,16-dieno,

17aBeta-acetoxi-17aAlfa-etinil-3Beta-hidroxi-
-D-homoestra-4,16-dieno, y

10. 17aAlfa-etinil-13-etil-3Beta-hidroxi-17aBeta-
-propioniloxi-D-homogona-4,16-dieno.

La reducción de un D-homoesteroide de la fórmula II puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida utilizando un hidruro de metal completo; por ejemplo, borohidruro sódico, un hidruro de di(alcoxilo inferior)-
15. -aluminio tal como hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de sodio-aluminio, hidruro de trimetoxi-litio-aluminio o hidruro de tributoxi-litio-alu-
minio. Los disolventes apropiados para esta reducción son los hidrocarburos (por ejemplo ciclohexano, benceno o to-
20. lueno) y éteres (por ejemplo éter dietílico o tetrahidro-
furano).

Los D-homoesteroides de la fórmula I tienen actividad hormonal. Los D-homoesteroides de la fórmula I en donde R^{17aAlfa} representa un átomo de hidrógeno o
25. un grupo de alquilo inferior tienen actividad andro-

génica/anabólica. Pueden administrarse en dosis diarias de 0,01-0,15 mg/kg.

5. Los D-homoesteroides de la fórmula I, en donde R^{17a}Alfa representa un grupo insaturado tal como el grupo, etinílico tienen actividad inhidora de la gestación y la ovulación. Estos pueden utilizarse como inhibidores de la fertilidad, entrando en consideración dosis de 0,01-0,1 mg/kg.

10. Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden utilizarse en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico que sea apropiado para la administración enteral o parenteral tal como, por ejemplo, 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) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones).

15.

20.

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

EJEMPLO 1.

25. Se hizo reaccionar una solución de 941 mg de 17aBeta-hidroxi-D-homoestra-4,16-dien-3-ona en 94 cc de tetrahidrofurano a 0°C con 104 mg de hidruro de litio-aluminio durante 1 hora y tres cuartos. Después de proceder a la elaboración final usual se obtuvo 1,02 g

de producto bruto que se cromatografió sobre óxido de aluminio. Pueden eluirse 519 mg de 3Beta,17aBeta-dihidroxi-D-homoestra-4,16-dieno de punto de fusión 187^o-188,5^oC (en hexano/acetona) con hexano/acetona (19-23%).

5. EJEMPLO 2.

Se mantuvo a la temperatura del ambiente, durante 90 horas, una solución de 380 mg de 17aBeta-hidroxi-D-homoestra-4,16-dien-3-ona en 2,3 cc de piridina y 0,83 cc de anhídrido de ácido propiónico. La elaboración final usual y la recrystalización del producto bruto dió 410 mg de 17aBeta-propioniloxi-D-homoestra-4,16-dien-3-ona de punto de fusión 93^o-95^oC.

Se disolvieron 410 mg de 17aBeta-propioniloxi-D-homoestra-4,16-dien-3-ona en 17,6 cc de isopropanol y se trató con 176 mg de borohidruro sódico. Se agitó la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente. La elaboración final usual y la recrystalización del producto bruto en hexano/éter dió 245 mg de 3beta-hidroxi-17aBeta-propioniloxi-D-homoestra-4,16-dieno de punto de fusión 87^o-88^oC.

20. EJEMPLO 3.

Se trató una solución de 0,46 g de 17a-hidroxi-D-homo-19-nor-17aAlfa-pregna-4,16-dien-20-in-3-ona en 20 cc de metanol a 25^oC mientras se agitaba con borohidruro sódico sólido en exceso. Después de agitarse durante 2 horas bajo argón se descompuso cuidadosamente la mezcla con ácido acético acuoso, luego se volvió neutra con la adición de solución de bicarbonato acuoso y se extrajo con éter. El producto bruto obtenido des-

25.

- pués de lavado con agua, secado sobre sulfato sódico y evaporación en un evaporador giratorio, se adsorbió sobre 50 g de gel de sílice (0,06-0,2 mm). La elución con hexano/acetato de etilo (2:1) dió 17aAlfa-etinil-3Beta-17aBeta-dihidroxi-D-homoestra-4,16-dieno de punto de fusión 176,5°-177,5°C (en éter/hexano).
- 5.

EJEMPLO 4.

- 500 mg de 17aBeta-hidroxi-D-homoestra-4,16-dien-3-ona se dejaron reposar en 3 cc de piridina y 0,75 cc de anhídrido de ácido valérico durante 25 horas a la temperatura del ambiente. Después de la elaboración final usual y cromatografía se obtuvieron 566 mg de 17aBeta-valeroiloxi-D-homoestra-4,16-dien-3-ona en forma de un aceite.
- 10.

- Se disolvieron 500 mg del valerato antes citado en 50 cc de tetrahidrofurano, se trató con 1,185 mg de tri(tercibutoxi)hidruro de litio-aluminio y se agitó a 20°C bajo nitrógeno durante 4 horas. Después de la elaboración final y cromatografía se obtuvieron 280 mg de 3Beta-hidroxi-17aBeta-valeroiloxi-D-homoestra-4,16-dieno.
- 15.
- 20.

El ejemplo que sigue ilustra un preparado farmacéutico típico que contiene uno de los D-homosteroides proporcionados por el presente invento.

EJEMPLO A

25. Una pastilla para administración oral puede contener los ingredientes siguientes:

17aAlfa-etinil-3Beta,17aBeta-dihidroxi-D-homoestra-4,16-dieno	1 mg
Lactosa	60 mg

Almidón de maíz	37 mg
Talco	1,8 mg
Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
Peso total	100 mg

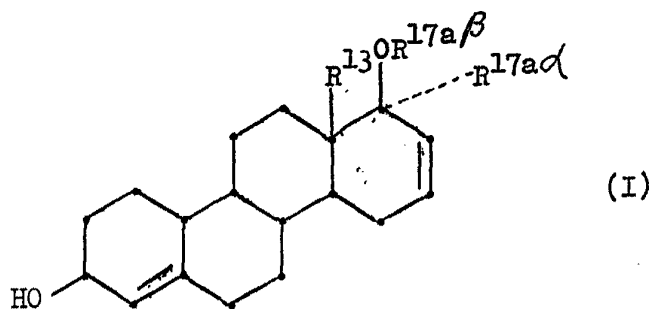
- . -

N O T A

5. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza número 4638/76 del 13 de Abril de 1976.

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

10.



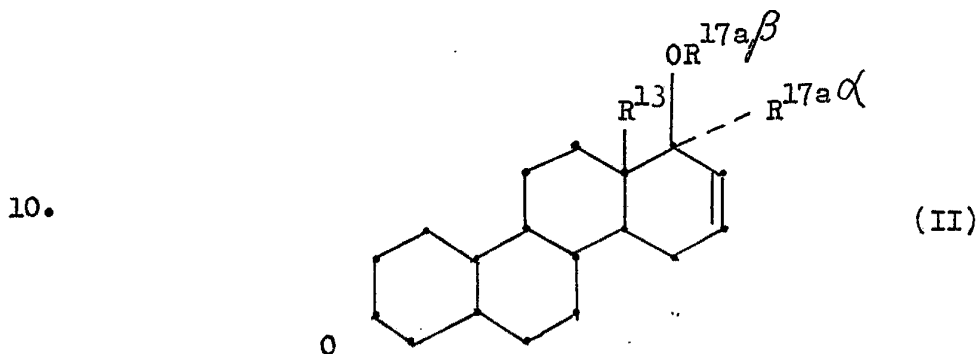
15.

en donde

20. R^{13} representa un grupo de alquilo inferior,
 $R^{17a\beta}$ representa un átomo de hidrógeno o
un grupo acílico o alquílico inferior y
 $R^{17a\alpha}$ representa un átomo de hidrógeno o

un grupo de alquilo, etinilo, 1-propinilo, vinilo, cloroetinilo, butadinilo o propadienilo,

5. caracterizado porque comprende reducir el grupo 3-ceto en un D-homoeesteroide de la fórmula general



15. en donde R^{13} , $R^{17a\text{Beta}}$ y $R^{17a\text{Alfa}}$ tienen el significado expuesto antes a un grupo hidroxílico.

20. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo 3-ceto en un D-homoeesteroide de la fórmula II se reduce a grupo hidroxílico, por tratamiento con un hidruro de metal complejo y en un medio disolvente inerte, preferentemente de tipo hidrocarburos o éteres.

25. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque en una forma preferente de realización R^{13} representa un grupo metílico o etílico, $R^{17a\text{Alfa}}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico y $R^{17a\text{Beta}}$ representa un átomo

20

de hidrógeno o un grupo de alcánico inferior.

4. Un procedimiento para la preparación de D-homocosteroides.

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

Madrid, a 12 de Abril 1977

p. p.

JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

do