



BOLETIN

ES
11
21
22

NUMERO
465216
FECHA DE PRESENTACION

A 1

RAN 4104/148

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO A 9445/76	(32) FECHA 20 Diciembre 1976	(33) PAIS Austria
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) 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)		
(72) INVENTOR (ES) Andor Fürst Peter Keller Marcel Müller		
(73) TITULAR (ES) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.		
(74) REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

UNE A-4 MOD. 3106

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

20 JUL. 1978

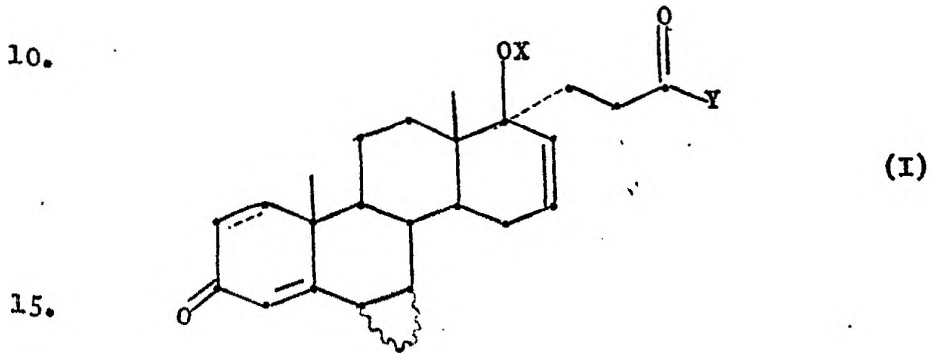
UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a D-homoes-
teroides. Mas particularmente el invento se refiere
a D-homoesteroides, a un procedimiento para su preparaci3n
y a los preparados farmac3uticos que los contienen.

Los D-homoesteroides proporcionados por el
presente invento son compuestos de la f3rmula general



en donde

la l3nea de trazos en el anillo A representa
un enlace carbono-carbono opcional y
X e Y juntos representan un enlace ox3geno-car-
bono o X representa un 3tomo de hidr3geno
e Y representa un grupo hidrox3lico,
y sus sales.

Tienen particular interes los compuestos de
la f3rmula I en donde X representa un 3tomo de hidr3geno
e Y representa un grupo hidrox3lico y sus sales, especial-
mente las sales de metales alcalinos (por ejemplo las sales
pot3sicas o s3dicas), las sales am3nicas y las sales de me-
tales alcalinot3rreos (por ejemplo las sales de calcio),
prefiri3ndose las sales pot3sicas.

Se prefieren tambi3n los compuestos 1,2-satu-

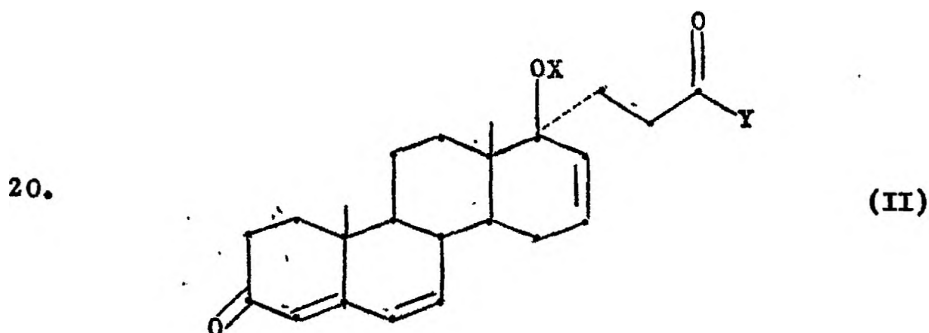
rados de la fórmula I y los compuestos 6beta, 7beta de la fórmula I y sus sales; por ejemplo, 17alfa-hidroxi-6beta, 7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21-carboxilato potásico.

5. Ejemplos de otros compuestos de la fórmula I son:

6beta, 7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona y

10. 6Alfa, 7Alfa-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17Alfa-carbolactona.

15. De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homoesteroides antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan metilenando un D-homoesteroide de la fórmula general



25. en donde

30. X e Y tienen el significado antes indicado, o una sal respectiva en la posición 6,7 y, si se desea, y en secuencia opcional, deshidrogenando un compuesto resultante de la fórmula I o una sal respectiva en la posición 1,2 o disociando el anillo lactónico en un compuesto de la fórmula I, en donde X e Y juntos representan un enlace oxígeno-carbono, y aislando el producto en forma del ácido libre o

una sal respectiva, o lactonizando un compuesto de la fórmula I en donde X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxílico o una sal respectiva.

- La metilación de un D-homoesteroides de la
5. fórmula II o de una sal de un compuesto de la fórmula II en donde X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxílico (por ejemplo, una sal de metal alcalino, amónica o de metal alcalinotérreo) puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, por medio de yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una
10. base tal como hidruro sódico o tercibutilato potásico en un disolvente dipolar aprótico (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, triamida de ácido hexametilfosfórico, dimetilformamida o sus mezclas) a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, convenientemente a la
15. temperatura del ambiente.

- La 1,2-deshidrogenación de un compuesto de la fórmula I o de una sal respectiva puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo en forma
20. microbiológica o por medio de agentes de deshidrogenación tal como dióxido de selenio, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, cloranilo, triacetato de talio o tetraacetato de plomo. Los microorganismos apropiados para la 1,2-deshidrogenación son, por ejemplo, Schizomycetes, especialmente aquellos del del género Arthrobacter (por ejemplo
25. A. simplex ATCC 6946), Bacillus (por ejemplo B. Lentus ATCC 13805 y B. Sphaericus ATCC 7055), Pseudomonas (por ejemplo P. aeruginosa IFO 3505), Flavobacterium (por ejemplo F. flavescens IFO 3058), Lactobacillus
30. (por ejemplo L. Brevis IFO 3345) y Nocardia (por ejemplo N. opaca ATCC 4276).

La disociación del anillo lactónico presente en un compuesto de la fórmula I puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo por medio de una base tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico

5. en un disolvente (por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol) a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla, convenientemente a alrededor de 50°C. Las sales así obtenidas, que corresponden a las bases utilizadas, pueden
10. convertirse mediante acidificación (por ejemplo por medio de ácido clorhídrico) en los ácidos libres de la fórmula I. Estos pueden convertirse en sales mediante tratamiento con bases apropiadas.

- La lactonización de un compuesto de la fórmula I en donde X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxílico o de una sal respectiva puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, por medio de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico en un disolvente
15. (por ejemplo agua, un alcohol tal como metanol, o sus mezclas) a una temperatura comprendida entre alrededor de -50°C y 100°C, convenientemente a la temperatura del ambiente.

- Los materiales de partida de la fórmula II en donde X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxílico y sus sales pueden prepararse disociando el anillo lactónico presente en un compuesto correspondiente de la fórmula II, llevándose a cabo la disociación de igual modo al descrito anteriormente en
25. conexión con la disociación del anillo lactónico presente en un compuesto de la fórmula I.
- 30.

- Los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento exhiben actividad farmacológica. Entre otras tienen actividad diurética y son apropiados para bloquear la acción de la aldosterona o del acetato de desoxicorticosterona. Por consiguiente pueden utilizarse, por ejemplo, como diuréticos ahorradores de potasio o para el desencharcamiento de los edemas. Pueden administrarse, por ejemplo, en una dosis comprendida entre alrededor de 0,1 mg/kg y 10 mg/kg por día.
- 5.
10. Los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento muestran ventajas, especialmente en relación con los efectos secundarios, sobre compuestos conocidos que tienen actividad aldosterona-antagonística. Así pues se ha demostrado que el 17 α -hidroxi-6 β ,7 β -metilen-3-oxo-D-homo-17 α Alfa-pregna-4,16-dien-21-carboxilato potásico tiene una actividad aldosterona-antagonística comparable con la espironolactona conocida (7 α -acetiltio-3-oxo-17 α Alfa-pregn-4-en-17,21-carbolactona), pero tiene sustancialmente menos efectos secundarios antiandrogénicos y gestagénicos.
- 15.
- 20.
- Los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo 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 apto para administración enteral o parenteral tal como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos puede adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas,
- 25.
- 30.

- grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tal como agentes de conservación, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 5.

- Los preparados farmacéuticos pueden prepararse en forma de por sí conocida mezclando un compuesto de la fórmula I o una sal respectiva con materiales de vehículo sólidos y/o líquidos, atóxicos, inertes, que son habituales en dichos preparados y que son apropiados para administración terapéutica (por ejemplo los materiales de vehículo previamente citados) y, si se desea, dando a la mezcla la forma de dosificación deseada.
- 10.
- 15.

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

EJEMPLO 1.

20. Se mezclan en seco, en atmósfera de nitrógeno, 96,64 g de yoduro de trimetilsulfoxonio con 18,2 g de una dispersión de hidruro sódico al 55%. A continuación, mientras se enfría a 152-172C, se instilan, durante 10 minutos, 300 cc de sulfóxido de dimetilo. Después
25. de completada la evolución de hidrógeno se agita la suspensión bajo nitrógeno a la temperatura del ambiente durante 3 horas y media. Se instilan a la temperatura del ambiente y durante 15 minutos 77,4 g de 3-oxo-D-homo-17a,17a-pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolactona disuelto en 500
30. cc de sulfóxido de dimetilo. Se agita la solución pardo-rojiza a la temperatura del ambiente bajo nitrógeno

- durante 113 horas. Para la elaboración final se acidifica la mezcla que contiene el 17 α -hidroxi-6 β ,7 β -metilen-3-oxo-D-homo-17 α Alfa-pregna-4,16-dien-D-homo-17 α Alfa-pregna-4,16-dien-21-carboxilato sódico con 100 cc de ácido acético glacial, se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. El producto bruto se disuelve en 200 cc de metanol. Se adicionan 10 cc de ácido clorhídrico 1-N. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 1 hora se neutraliza la solución con bicarbonato sódico, se concentra sobre un evaporador giratorio, se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. Mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando éter para la elución y cristalización subsiguiente en acetona/hexano, se obtiene 15 g de 6 β ,7 β -metilen-3-oxo-D-homo-17 α Alfa-pregna-4,16-dien-21,17 α -carbolactona; punto de fusión 225 $^{\circ}$ -229 $^{\circ}$ C, UV: λ_{max} 265 nm, $\epsilon = 19000$, $[\alpha]_{\text{D}} = 219^{\circ}$ (c = 0,101 en metanol) y 15 g de 6 α ,7 α -metilen-3-oxo-D-homo-17 α Alfa-pregna-4,16-dien-21,17 α -carbolactona; punto de fusión 231 $^{\circ}$ -233 $^{\circ}$ C, UV: λ_{max} 257,5 nm, $\epsilon = 17300$, $[\alpha]_{\text{D}} = +82^{\circ}$ (c = 0,102 en metanol).

- La metilación que precede puede llevarse a cabo utilizando, en lugar de hidruro sódico como la base y sulfóxido de dimetilo como el disolvente, hidruro sódico y sulfóxido de dimetilo/tetrahidrofurano o tercibutilato potásico y dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico o sulfóxido de dimetilo.

EJEMPLO 2.

- Se mezcla en seco, en atmósfera de argón, 169,2 g de yoduro de trimetilsulfóxonio y 31,95 g de una dispersión de hidruro sódico al 55%. Mientras se

- enfria a 15°C se adicionan lentamente 693 cc de sulfóxido de dimetilo. Se agita la suspensión resultante a la temperatura del ambiente durante 3 horas y media. Luego se adiciona a gotas, mientras se enfria hasta la
5. temperatura del ambiente, una solución de 58 g de 17 α -hidroxi-3-oxo-D-homo-17 α Alfa-pregna-4,6,16-trien-21-carboxilato potásico en 462 cc de sulfóxido de dimetilo. Después de 24 horas se adicionan, mientras se enfria, 162 cc de ácido acético y se vierte la mezcla sobre
10. agua. Se separa por filtración el precipitado y se lava con una pequeña cantidad de agua. Se recoge el residuo en etanol, se evapora y se seca. Se disuelve el producto bruto en 273 cc de metanol, se acidifica con 6 cc de ácido clorhídrico 1-N y se mantiene a la temperatura
15. del ambiente durante 60 minutos. Se vierte la solución en agua y se extrae con acetato de etilo. Se cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice con hexano/éter (1:1) y éter. Después de cristalización en acetato/hexano, se obtienen 13 g de β beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-
20. 17 α Alfa-pregna-4,16-dien-21,17 α -carbolactona y 10 g de α alfa,7alfa-metilen-3-oxo-D-homo-17 α Alfa-pregna-4,16-dien-21,17 α -carbolactona.

- La metilación precedente puede llevarse a cabo utilizando, en lugar de hidruro sódico como la base
25. y sulfóxido de dimetilo como el disolvente, hidruro sódico y sulfóxido de dimetilo/tetrahidrofurano o tercibutilato potásico y dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico o sulfóxido de dimetilo.

- El material de partida puede prepararse como sigue:
- 30.

Se suspenden 50 g de 3-oxo-D-homo-17 α Alfa-

- pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolactona en 750 cc de isopropanol y se adicionan 55,7 cc de solución acuosa de hidróxido potásico 2,49-N. Se hierve la suspensión en reflujo bajo argón durante 40 minutos con lo que se obtiene una solución. Se concentra la solución con adición repetida de isopropanol. Se obtiene 17a-hidroxi-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,6,16-trien-21-carboxilato potásico que, después de cristalización en etanol/acetato de etilo, funde a 210^o-215^oC (con descomposición); UV: λ_{max} = 256,5 nm, ϵ = 12480.

EJEMPLO 3.

- Se suspenden 60,6 g de 6beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona en 745 cc de isopropanol y 69,55 cc de solución de hidróxido potásico 2,33-N y se hierve en reflujo bajo argón durante 40 minutos. La solución se enfría gradualmente hasta +5^oC, cristalizando la sal potásica. Se separa por filtración el cristalizado, se lava con 100 cc de isopropanol frío y se seca en vacío. Se obtienen 47 g de 17a-hidroxi-6beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21-carboxilato potásico; punto de fusión 254^o-256^oC (con descomposición); UV: λ_{max} = 267 nm, ϵ = 17000.

EJEMPLO 4.

- Se disuelven 20 mg de 17a-hidroxi-6beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21-carboxilato potásico en 0,6 cc de metanol y 0,2 cc de ácido clorhídrico 0,1-N y se mantiene a la temperatura del ambiente bajo argón durante 10 minutos, cristalizando una porción del producto. Se vierte la mezcla en 20 cc de agua. Se separa por filtración el precipitado y se

lava hasta neutralidad con una pequeña cantidad de agua y se seca. De este modo se obtienen 15 mg de producto bruto que, después de cromatografía gaseosa, está constituido exclusivamente por 6beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-

5. -17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona.

EJEMPLO 5.

Se calienta bajo reflujo, durante 18 horas, una solución de 2,5 g de 6beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona y 1,9 g de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en 250 cc de dioxano. Se trata la solución con 250 cc de acetato de etilo y a continuación se filtra a través de 100 g de óxido de aluminio. Se eluye la substancia por completo con otros 300 cc de acetato de etilo. Se evapora el filtrado en vacío y se cromatografía el residuo sobre 250 g de gel de sílice. La elución con cloruro de metileno conteniendo acetona al 2% dá 1,3 g de 6beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-1,4,16-trien-21,17a-carbolactona pura; punto de fusión 261^o-263^oC; $[\alpha]_D^{25} = -171^{\circ}$ (c = 0,1 en dioxano), $\epsilon_{243} = 12200$.

20. EJEMPLO 6.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 5, a partir de 6alfa,7alfa-mctilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona se obtiene la 6alfa,7alfa-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-1,4,16-trien-21,17a-carbolactona pura; punto de fusión 232^o-233^oC; $[\alpha]_D^{25} = +4^{\circ}$ (c = 0,1 en dioxano), $\epsilon_{244} = 13100$.

Los ejemplos que siguen ilustran preparados farmacéuticos típicos que contienen los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento:

30. EJEMPLO A

Una pastilla para administración oral puede contener los ingredientes siguientes:

	Compuesto de la fórmula I o sal respectiva	25 mg
	Almidón de maíz	100 mg
5.	Lactosa	50 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

EJEMPLO B

Una cápsula para administración oral puede contener los ingredientes siguientes:

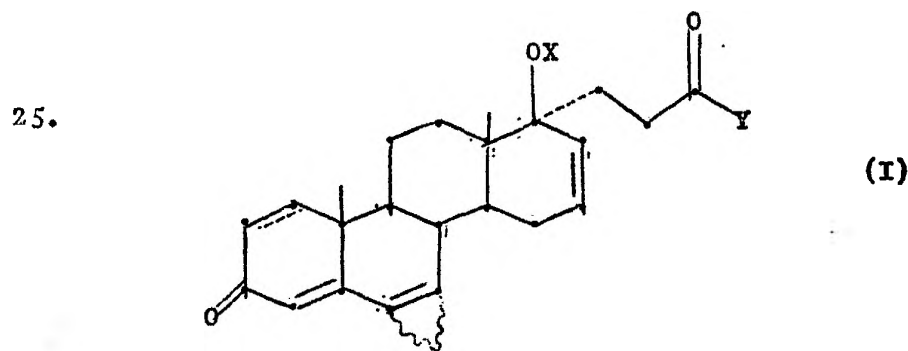
	Compuesto de la fórmula I o una sal respectiva	25 mg
	Almidón de maíz	125 mg
	Lactosa	125 mg

15. = . =

NOTA

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

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



30.

ks

en donde

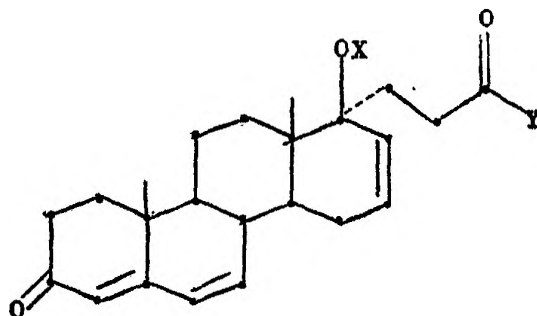
la línea de trazos en el anillo A representa un enlace carbono-carbono opcional y

X e Y juntos representan un enlace oxígeno-carbono o X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxílico,

5.

y sus sales, caracterizado porque, comprende metilénar un D-homoesteroide de la fórmula general

10.



(II)

15.

en donde

X e Y tienen el significado antes indicado

o una sal respectiva en la posición 6,7 y, si se desea

20.

y en secuencia opcional, deshidrogenar un compuesto resultante de la fórmula I o una sal respectiva en la posición 1,2, o disociar el anillo lactónico en un compuesto de la fórmula I, en donde X e Y juntos representan un enlace oxígeno-carbono, y aislar el producto

25.

en forma del ácido libre o una sal respectiva, o lactonizar un compuesto de la fórmula I en donde X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxílico o una sal respectiva.

30.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma selectiva de su realización se obtiene un compuesto de la fórmula I, en donde X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un

grupo hidroxílico, o una sal respectiva.

- 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque más selectivamente se obtiene un compuesto 1,2-saturado de la fórmula I o una sal respectiva;
- 5.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque preferentemente se obtiene un compuesto 6beta,7beta de la fórmula I o una sal respectiva.

10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusives, caracterizado porque especialmente se obtiene ácido 17a-hidroxi-6beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21-carboxílico o una sal respectiva.

15. 6.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 inclusives, caracterizado porque también especialmente se obtiene 17a-hidroxi-6beta,7beta-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21-carboxilato potásico.

20. 7.- Un procedimiento para la preparación de D-homosteroides,

Todo ello tal y como se reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 Diciembre 1977

p.a.

JAIMESERN
p.p.

Firmado: JOSE F. NIETO

lm

12