

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

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

(11) NÚMERO	<b>471470</b>	(12) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	5-7-78	



ESPAÑA

(RAN 4104/154)

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
77699	6 Julio 1.977	Luxemburgo

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C075 ; A61K	

(24) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"

(71) SOLICITANTE (ES)

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.

**POOR  
QUALITY**

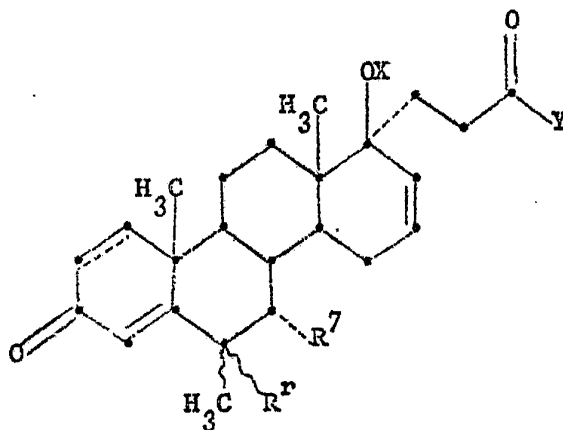
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a D-homoesteroides. 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

10

15



(I)

20

en donde

La lnea de trazos en el anillo A representa un enlace carbono-carbono opcional

X e Y juntos representan un enlace oxigeno-carbono o

25

X representa un 3tomo de hidr3geno e

Y representa un grupo de hidroxilo y

R<sup>6</sup> representa un 3tomo de hidr3geno y

R<sup>7</sup> representa un 3tomo de hidr3geno o un grupo aciltio o

30

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos representan un enlace carbono-carbono, y sus sales fisiol3gicamente compatibles.

Tal como se utiliza en esta descripción el término "acilo" se refiere al radical de un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado, un ácido carboxílico cicloalifático, aralifático o aromático que contiene, de preferencia, 15 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de estos ácidos son ácido fórmico, ácido acético, ácido pivalico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido enántico, ácido undecilénico, ácido oleico, ácido ciclohexilpropiónico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido fenilacético y ácido benzoico. Los grupos acílicos especialmente preferidos son grupos de  $C_{1-7}$ -alcanoilo, especialmente el grupo de acetilo. En calidad de sales fisiológicamente compatibles de los ácidos de la fórmula I entran en consideración, en particular, sales de metal alcalino (por ejemplo las sales sódicas y potásicas), sales de amonio y sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo las sales de calcio). Las sales de potasio son las sales preferidas.

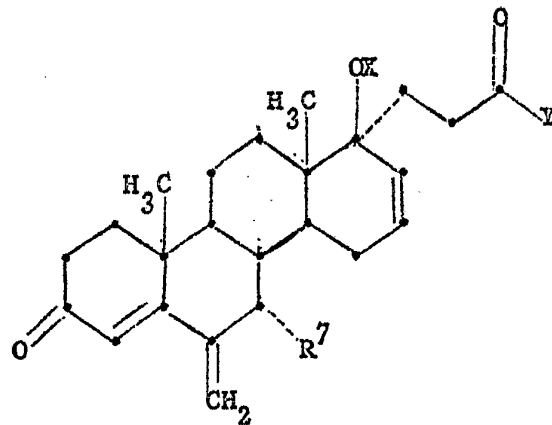
El grupo metílico en la posición 6 puede tener la configuración alfa o beta, prefiriéndose los isómeros de 6alfa-metilo.

Una clase preferida de compuestos de la fórmula I comprende aquellos en donde  $R^7$  representa un grupo de aciltio, especialmente un grupo de  $C_{1-7}$ -alcanoiltio. Además se prefieren las lactonas de la fórmula I.

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 fisiológicamente compatibles) se preparan

a) hidrogenando o isomerizando un D-homoesteroide de la fórmula general

5



(II)

10

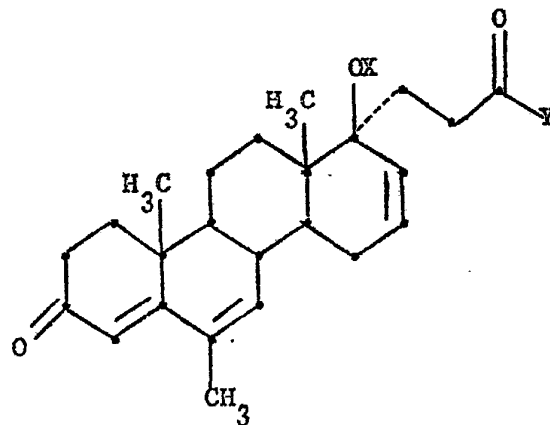
en donde

X, Y y R<sup>7</sup> tienen el significado antes indicado, o una sal respectiva,

15

b) haciendo reaccionar un D-homosteroide de la fórmula general

20



(III)

25

en donde

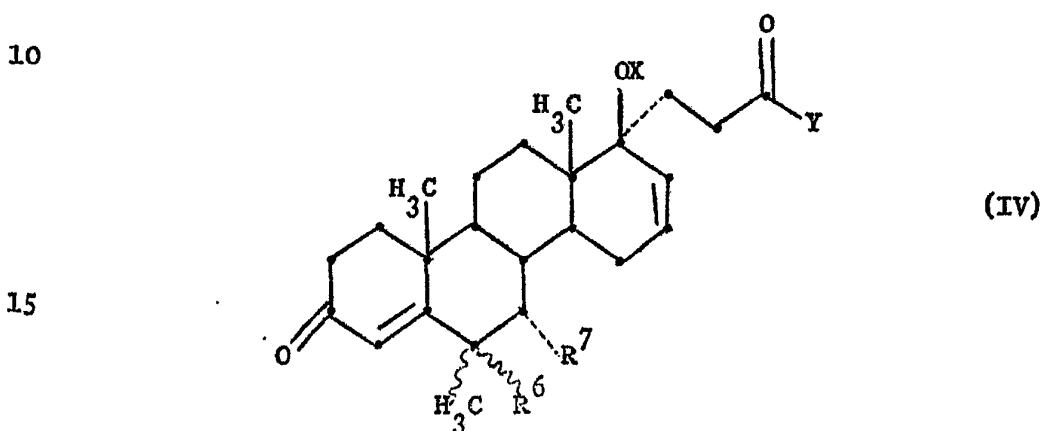
30

X e Y tienen el significado antes indicado, o una sal respectiva con un compuesto de la fórmula general

$R^7H$

en donde

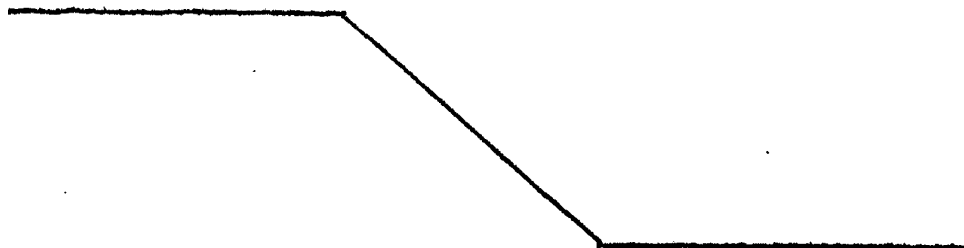
5  $R^7$  tiene el significado antes indicado, o bien  
c) deshidrogenando un D-homoesteroide de la fórmula general



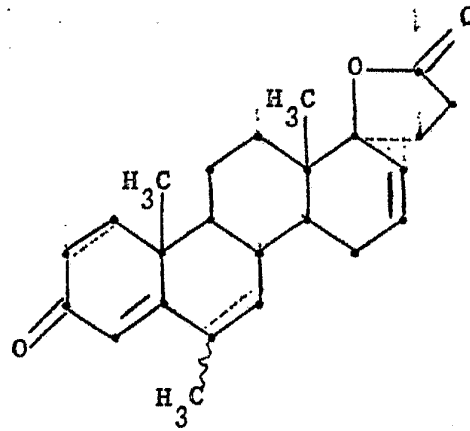
en donde

20 X, Y,  $R^6$  y  $R^7$  tienen el significado antes indicado,  
o una sal respectiva en la posición 1,2 y/o, cuando  $R^6$  y  $R^7$   
representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, en la posición  
6,7  
o bien

25 d) disociando el anillo de lactona presente en  
un D-homoesteroide de la fórmula general



5



(v)

10

en donde

las líneas de trazos en las posiciones 1,2 y  
6,7 representan enlaces carbono-carbono opcionales,

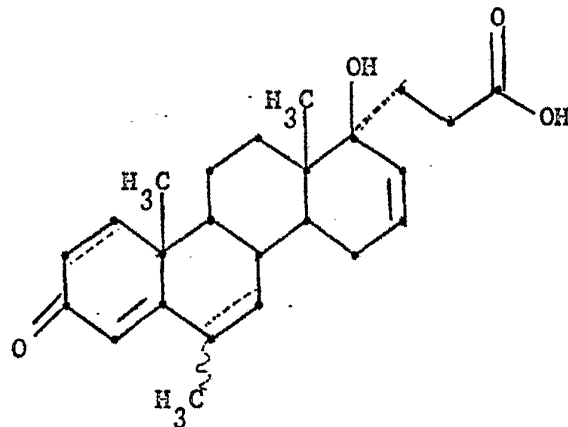
15

o bien

e) lactonizando un D-homoesteroide de la

fórmula general

20



(VI)

25

30

en donde

las líneas de trazos en las posiciones 1,2 y

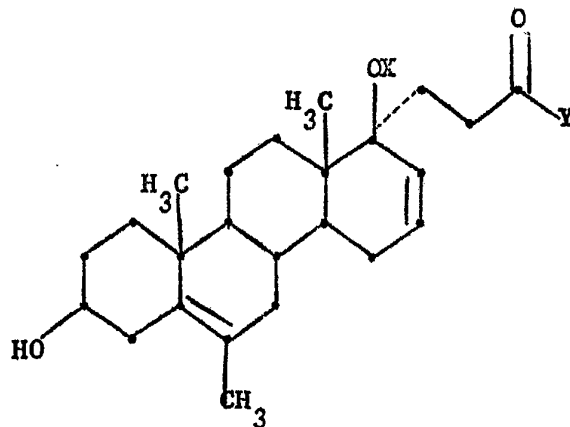
6,7 representan enlaces carbono-carbono opcionales  
o una sal respectiva,  
o bien

f) oxidando un D-homoesteroide de la fórmula general

5

10

15



(VII)

en donde

X e Y tienen el significado antes indicado, o una  
sal respectiva para obtener una delta<sup>4</sup>-, delta<sup>4,6</sup>- o del-  
ta<sup>1,4,6</sup>-3-cetona.

20

La hidrogenación del grupo 6-metilénico  
presente en un D-homoesteroide de la fórmula II según  
la modalidad a) del procedimiento puede llevarse a cabo  
en forma de por sí conocida utilizando catalizadores de  
hidrogenación (por ejemplo catalizadores de metal noble  
tal como paladio).

25

La isomerización del grupo 6-metilénico  
presente en un D-homoesteroide de la fórmula II con la for-  
mación de una 6-metil-delta<sup>6</sup>-agrupación puede llevarse a -  
cabo, asimismo, en forma de por sí conocida (por ejemplo  
catalíticamente). Los catalizadores de isomerización apropia

30

dos son, por ejemplo, catalizadores metálicos tal como los que se utilizan, por ejemplo, en hidrogenaciones, especialmente paladio en etanol. Convenientemente en calidad de activador para el catalizador se adiciona un donador de hidrógeno tal como ciclohexano. Pueden evitarse reacciones secundarias indeseables, tal como hidrogenaciones mediante el donador de hidrógeno, tamponando la mezcla.

Según la modalidad a) del procedimiento se obtienen compuestos 1,2-saturados de la fórmula I en donde  $R^6$  y  $R^7$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o  $R^6$  y  $R^7$  representan, juntos, un enlace carbono-carbono.

La introducción de un grupo aciltio  $R^7$  en un D-homoesteroide de la fórmula III según la modalidad b) del procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida haciendo reaccionar un D-homoesteroide de la fórmula III con un ácido tiocarboxílico apropiado. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte tal como éter (por ejemplo dioxano o tetrahydrofurano), un alcohol (por ejemplo metanol o etanol) o un hidrocarburo clorado (por ejemplo cloroformo). Alternativamente el ácido tiocarboxílico se utiliza, convenientemente, en exceso y por consiguiente sirve como el disolvente.

Según la modalidad b) del procedimiento se obtienen compuestos 1,2-saturados de la fórmula I en donde  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^7$  representa un grupo aciltio.

La 1,2-deshidrogenación de un D-homoesteroide de la fórmula IV según la modalidad c) del procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, en forma 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 los 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* 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 delta<sup>6</sup> puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando una benzoquina substituida tal como cloranilo [véase *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4293 (1960); 81, 5951 (1959) ] o 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona o utilizando dióxido de manganeso [véase *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5932 (1953)].

Los compuestos de 1,4,6-trisdehidro de la fórmula I pueden obtenerse también directamente utilizando 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona o cloranilo.

La modalidad c) del procedimiento proporciona 4,6-dienos, 1,4-dienos y 1,4,6-trienos de la fórmula I.

La disociación del anillo lactónico presente en un D-homosteroide de la fórmula V, de conformidad con la modalidad d) del procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, utilizando una base tal como hidróxido potásico o hidróxido sódico 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 la base que se utiliza,

pueden convertirse mediante acidificación (por ejemplo utilizando ácido clorhídrico) en los ácidos libres de la fórmula I. Estos pueden convertirse en sales mediante tratamiento con bases apropiadas.

5 La modalidad d) del procedimiento proporciona compuestos de la fórmula I en donde X representa un átomo de hidrógeno e Y representa un grupo hidroxílico, y sus sales.

10 La lactonización de un D-homoesteroide de la fórmula VI o una sal respectiva según la modalidad e) del procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, utilizando un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico en un disolvente (por ejemplo agua, un alcohol tal como metanol o sus mezclas) a una temperatura comprendida  
15 entre alrededor de  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , convenientemente a la temperatura del ambiente.

20 La oxidación de un D-homoesteroide de la fórmula VII según la modalidad f) del procedimiento puede llevarse a cabo de conformidad con el procedimiento de Oppenauer (por ejemplo utilizando isopropilato de aluminio) o utilizando agentes de oxidación tal como trióxido de cromo (por ejemplo reactivo de Jones) o de conformidad con el procedimiento de Pfitzner-Moffatt utilizando sulfoxido de dimetilo/diciclohexilcarbodiimida (requiriendo la delta<sup>5</sup>-3-cetona inicialmente obtenida isomerización subsiguiente a la delta<sup>4</sup>-3-cetona) o utilizando piridina/trióxido de azufre. Cuando se utilizan los agentes de oxidación antes citados tal como bromo/bromuro de litio/carbonato de litio en dimetilformamida, o cuando la oxidación se lleva a cabo según  
25 30 el procedimiento de Oppenauer en presencia de benzoquinona

el producto obtenido contiene una agrupación 3-ceto-delta<sup>4,6</sup>. Para obtener un compuesto 3-ceto-delta<sup>1,4,6</sup> de la fórmula I, la oxidación se lleva a cabo, apropiadamente, utilizando, por ejemplo, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.

5 Los materiales de partida de las fórmulas II-VII anteriores, en tanto que su preparación no sea ya conocida o se describa a continuación, pueden prepararse de modo análogo a métodos conocidos o a métodos descritos mas adelante.

10 Los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento exhiben actividad farmacológica. Estos tienen, entre otros, actividad diurética y son apropiados para bloquear la acción de la aldosterona o del acetato de desoxicorticosterona. Por consiguiente  
15 pueden utilizarse, por ejemplo, como diuréticos ahorradores de potasio o para la amortiguación de edemas. Pueden administrarse, por ejemplo, en una dosificación comprendida entre alrededor de 0,1 mg/kg y 10 mg/kg por día.

20 La actividad de los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento puede determinarse como sigue:

El compuesto que ha de probarse se administra peroralmente en una cápsula de gelatina a perros episiotamizados y cateterizados. Inmediatamente después  
25 se inyectan los perros subcutáneamente con 0,5 microgramos/kg de aldosterona. Se recoge la orina de los perros durante un periodo de 6 horas. La relación  $Na^+/K^+$  calculada a partir de la excreción total se toma como la medición para el antagonismo de aldosterona.

30 Cuando el experimento anterior se llevó a cabo utilizando 7alfa-acetiltio-6alfa-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-

-4,16-dien-21,17a-carbolactona(compuesto A) y 7alfa-acetil-  
tio-6alfa-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-1,4,16-trien-  
21;17a-carbolactona (compuesto B) los resultados obtenidos  
se ofrecen en la Tabla siguiente:

5

T A B L A

Compuesto	Dosificación mg/kg	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> en % del testigo
Testigo	0	100
A	4	210
B	1	244
B	3	510
B	10	652

10

15

15

20

25

30

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 apropiado para 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). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tal como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones.

Pueden contener también todavía otras sustancias de valor terapéutico.

Los preparados farmacéuticos pueden prepararse en forma de por sí conocida mezclando un D-homoesteroide  
5 proporcionado por el presente invento con materiales de vehículo sólidos y/o líquidos atóxicos e inertes que se utilizan normalmente en estos preparados y que son apropiados para la administración terapéutica (por ejemplo los materiales de vehículo antes citados) y, si se desea, dando a la  
10 mezcla la forma de dosificación deseada.

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

EJEMPLO 1.

Se calentó bajo reflujo, durante 15 horas, una  
15 mezcla de 1,0 g de 6-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona, 0,5 g de acetato sódico, 50 mg de carbón paladiado al 5% y 35 cc de etanol. Simultáneamente se instilaron, cada hora, 2 cc de una solución al 0,5% de ciclohexeno en etanol. Se separó por filtra-  
20 ción el catalizador y se evaporó el filtrado en vacío. Se cromatógrafo el residuo en 55 g de gel de sílice. La elución con cloruro de metileno/acetona (98:2) dió 820 mg de 6-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolactona pura de punto de fusión 197°-198°C (en acetona/hexano);  $[\alpha]_D^{25} = +41^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano);  $\epsilon_{287} = 22100$ .

La lactona anterior puede obtenerse también acidificando una solución de 17a-hidroxi-6-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,6,16-trien-21-carboxilato de potasio con ácido  
30 clorhídrico diluido.

El material de partida utilizado en el primer

párrafo de este ejemplo se preparó como sigue:

Se convirtió 3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona utilizando pirrolidina en metanol en la enamina 3-(1-pirrolidinil)-D-homo-17aAlfa-pregna-3,5,16-  
5 -trien-21,17a-carbolactona. Esta enamina se hizo reaccionar con formaldehído en benceno/metanol/agua para obtener 6beta-hidroxi metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-  
-21,17a-carbolactona de punto de fusión 246°-249°C;  $[\alpha]_D^{25} = +6^\circ$  (c = 0,1 en dioxano). El tratamiento de esta lactona  
10 con ácido clorhídrico acuoso en dioxano dió 6-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona de punto de fusión 216°-220°C;  $[\alpha]_D^{25} = +175^\circ$  (c = 0,1 en dioxano).

EJEMPLO 2

15 Se calentó en reflujo, durante 6 horas, una solución de 1,0 g de 6-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolactona en 10 cc de ácido tioacético. Se separó por evaporación en vacío el ácido tioacético en exceso y se cromatografio el residuo en 100 g de gel  
20 de sílice. La elución con hexano/acetona dió 0,9 g de 7alfa-acetiltio-6alfa-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona para de punto de fusión 215°-217°C (en acetona/hexano);  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  (c = 0,1 en dioxano);  $\epsilon_{237} = 19900$ .

25 EJEMPLO 3

Se hirvió bajo reflujo, durante 48 horas, una solución de 1,0 g de 7alfa-acetiltio-6alfa-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona y 0,9 g de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en 50 cc de dioxano.  
30 La solución enfriada se filtró a través de 20 g de Alox (actividad II) y se eluyó el producto por completo

con 300 cc de acetato de etilo. El eluato dió, después de la evaporación del disolvente, 1,0 g de producto bruto que se cromatografio sobre 50 g de gel de sílice. La elución con hexano/acetona (6:1) dió 730 mg de 7alfa-acetiltio-6alfa-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-1,4,16-trien-21,17a-carbolactona pura de punto de fusión 160°-162°C;  $[\alpha]_D^{25} = -29^{\circ}$  (c = 1,0 en dioxano);  $\epsilon_{240} = 17400$ .

EJEMPLO 4

Se adicionó una solución de 126 mg de hidroxido potásico (85%) en 0,68 cc de agua a una solución de 700 mg de 6-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,6-16-trien-21-17a-carbolactona en 7 cc de 2-propanol y se calentó la mezcla en reflujo durante 30 minutos. Se evaporó la solución hasta sequedad en vacío y se liberó el residuo de agua con la adición y evaporación de etanol absoluto. El residuo se suspendió en 30 cc de acetato de etilo y el producto se separó por filtración bajo succión. Después de secado durante una noche en vacío a 60°C se obtuvo 800 mg de 17a-hidroxi-6-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,6,16-trien-21-carboxilato potásico puro;  $[\alpha]_D^{25} = -120^{\circ}$  (c = 0,1 en metanol);  $\epsilon_{290} = 22800$ .

EJEMPLO 5

Se calentó en reflujo, bajo argón, durante 12 horas, una mezcla de 1,0 g de 6-metilen-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona, 200 mg de carbón paladiado al 5%, 5 cc de benceno y 5 cc de ciclohexeno. Se filtró la mezcla enfriada y se evaporó el filtrado en vacío. Con la recristalización del producto bruto en etanol y acetona se obtuvo 6beta-metil-3-oxo-D-homo-17aAlfa-pregna-4,16-dien-21,17a-carbolactona pura de punto de fusión 238°-240°C;  $[\alpha]_D^{25} = +2^{\circ}$  (c = 0,1 en dioxano);

épsilon<sub>241</sub> = 15700.

EJEMPLO 6

Se disolvieron 2,5 g de 3beta-hidroxi-6-  
-metil-D-homo-17aAlfa-pregna-5,16-dien-21,17a-carbolactona  
5 en 67 cc de dimetilformamida. Se adicionó a la mezcla 3,1  
g de bromuro de litio y 3,1 g de carbonato de litio.  
Mientras se agitaba y gaseaba con argón se calentó la sus-  
pensión blanca hasta 80°C. A esta temperatura se instiló  
durante 80 minutos, una solución de 2,62 g de bromo en 21  
10 cc de dioxano. Después de completada la adición se agitó  
la suspensión amarillo anaranjada a 80°C durante 30 minu-  
tos mas. Se trató la solución obtenida con 6 cc de ácido  
acético glacial, se virtió en 1000 cc de agua y se extrajo  
15 con tres porciones de 400 cc de éter/cloruro de metileno  
(4:1). Se lavaron las fases orgánicas hasta neutralidad  
con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre  
sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El -  
producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre  
una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice con cloruro  
20 de metileno/acetona (98:2). Se recogieron las fracciones  
conteniendo el producto y se recrystalizaron en acetona/-  
hexano. De este modo se obtuvo 3-oxo-6-metil-D-homo-17aAl-  
fa-pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolactona en forma de  
cristales incoloros de punto de fusión 197°-198°C; [alfa]<sub>D</sub>  
25 = +41° (c = 0,1 en dioxano).

El material de partida puede prepararse  
como sigue:

Se hace reaccionar dimetilsulfoxonio con  
3beta-hidroxi-6-metil-androst-5-en-17-ona en sulfóxido de  
30 dimetilo para obtener 17,20-epoxi-3beta-hidroxi-6-metil-21-  
norpregna-5-eno. Se disocia este epóxido con amoniaco ba-

jo presión para obtener 20-amino-3beta,17-dihidroxi-6-metil-21-norpregn-5-eno. Este se somete a una expansión de anillo de Demjanov para obtener 3 beta-hidroxi-6-metil-D-homoandrost-5-en-17a-ona que, mediante bromación con bromuro cáprico en metanol hirviente y disociación subsiguiente de bromuro de hidrógeno utilizando carbonato cálcico en dimetilacetamida hirviente, se convierte a través de 17a-bromo-3beta-hidroxi-6-metil-D-homoandrost-5-en-17a-ona en la 3beta-hidroxi-6-metil-D-homoandrosta-5,16-dien-17a-ona. Una reacción de litio-Grignard con 3-bromopropionaldehído dimetilacetal y subsiguiente acetilación con anhídrido acético/piridina dá 3beta-acetoxi-21-dimetilacetal-17a-hidroxi-6-metil-D-homo-17aAlfa-pregna-5,16-dieno. Este acetal se disocia con una solución acuosa de ácido acético al 70% para obtener el aldehído correspondiente. Este aldehído se cicliza espontáneamente para obtener 3 beta-acetoxi-6-metil-D-homo-17aAlfa-pregna-5,16-dien-21,17a-carbolactol. La oxidación de Jones dá la 21,17a-carbolactona correspondiente que se saponifica con carbonato potásico en metanol para obtener la 3beta-hidroxi-6-metil-D-homo-17aAlfa-pregna-5,16-dien-21,17a-carbolactona.

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

25 EJEMPLO A

Una pastilla para administración oral puede contener los ingrediente siguientes:

	Compuesto de la fórmula I o sal respectiva	25 mg
	Almidón de maíz	100 mg
30	Lactosa	50 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg

Estearato de magnesio

2 mg

EJEMPLO B

5 Una cápsula para administración oral puede  
contener los ingredientes siguientes:

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

10

= . =

REIVINDICACIONES

15

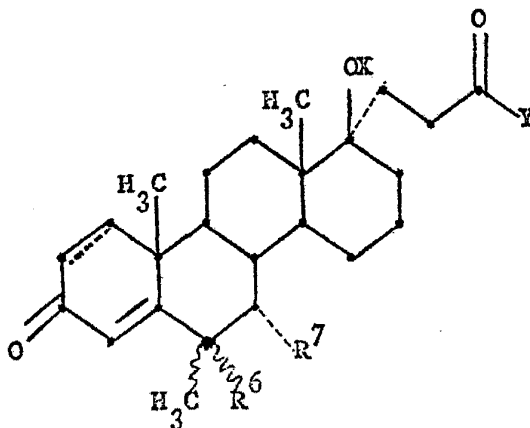
Descrito el objeto del presente invento se  
declaran nuevas y de propia invención las siguientes rei-  
vindicaciones.

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

20

25

30



en donde

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

X e Y juntos representan un enlace oxígeno-carbono

5

X representa un átomo de hidrógeno e

Y representa un grupo de hidroxilo, y

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno y

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo aciltio o

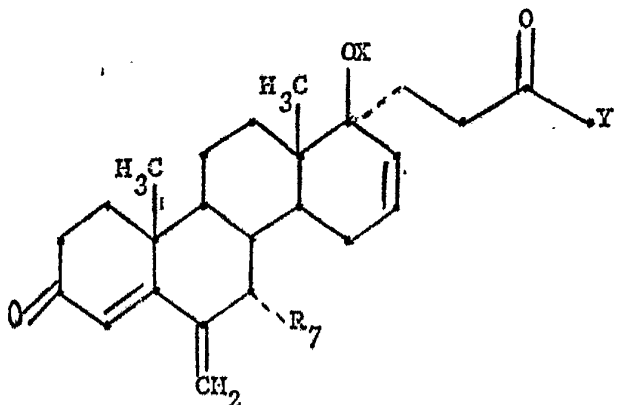
10

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos representan un enlace carbono-carbono, y sus sales fisiológicamente compatibles,

caracterizado porque comprende hidrogenar o isomerizar un D-homoesteroide de la fórmula general

15

20



25

en donde

X, Y y R<sup>7</sup> tienen el significado antes indicado, o una sal respectiva, aislar un delta<sup>4,6,16</sup>-D-homoste-

roide de la fórmula I o una sal respectiva en dicha forma

30

o en forma del 7-aciltio-delta<sup>4,16</sup>-D-homosteroide correspondiente, aislar un delta<sup>4,16</sup>-D-homosteroide obtenido de

la fórmula I o una sal respectiva en dicha forma o en forma del delta<sup>1,4,16</sup> o delta<sup>1,4,6,16</sup>-D-homocesteroide correspondiente y aislar un derivado de ácido 21-carboxílico obtenido o 21,17a-carbolactona de la fórmula I, en donde  
 5 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son hidrógeno o juntos representan un enlace carbono-carbono en dicha forma o en forma de la 21-17a-carbolactona o derivado de ácido 21-carboxílico, respectivamente.

2.- Un procedimiento, de conformidad con la  
 10 reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>7</sup> representa un grupo aciltio, o una sal respectiva.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara una lactona de D-homocesteroide de la  
 15 fórmula I.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o 3 caracterizado porque se prepara un compuesto de la fórmula I en donde R<sup>7</sup>  
 20 representa un grupo C<sub>1-7</sub>-alcanoiltio, o una sal respectiva.

5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusive, caracterizado porque se prepara 7alfa-acetiltio-6alfa-metil-3-oxo-  
 25 -D-homo-17aAlfa-pregna-1,4,16-trien-21,17a-carbolactona.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.  
 30

POOR  
 QUALITY

- 21 -

471470

Madrid, a 5 JUL. 1978  
p.a.

JAIME ISERN  
p. p.

~~JAIME ISERN~~

Firmado: JESUS PICAZO

no.

71452  
3 007  
13 2 2

71452  
3 007  
13 2 2