

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

(19) ES	(11) NUMERO 473.646	(20) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 25.9.78	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 77 10462	(32) FECHA 26.9.77	(33) PAIS HOLANDA
--	-----------------------	----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVULGATORIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES DE LA SERIE DEL PREGNANO"

(71) SOLICITANTE (S) AKZO N.V.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE IJssellaan 82 - ARNHEM - Holanda

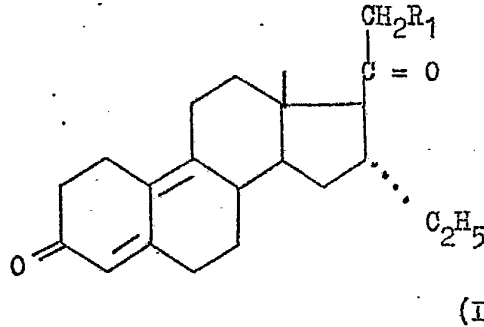
(72) INVENTOR (ES) Max Salomon de Winter, de nacionalidad holandesa
--

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen nuevos y útiles esteroides de la serie del pregnano y composiciones de los mismos, de fórmula:



donde R_1 está seleccionado entre el grupo formado por H, F, OH y OR_2 y R_2 es carbacilo de 1 a 18 átomos de carbono, cuyos esteroides presentan útil actividad farmacológica, por ejemplo, actividad progestativa y/o inhibidora de la ovulación. Asimismo, se describen procedimientos para su preparación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION1. Campo de la invención

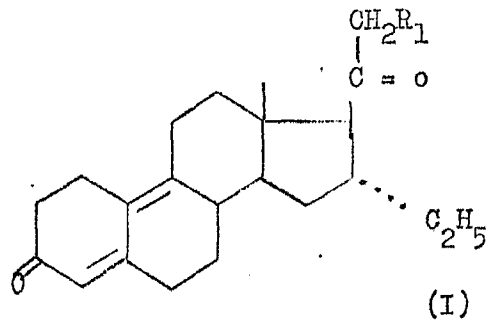
Esta invención se refiere al campo de los derivados del pregnano con actividad progestativa y/o inhibidora de la ovulación y a composiciones que los contienen, en una forma adecuada para la administración terapéutica.

2. Descripción de la técnica anterior y otras informaciones

Los compuestos de la invención están estructuralmente relacionados con los 19-nor-pregnanos descritos en la patente estadounidense 3.631.077 de Zeelen y colaboradores, que presentan actividad progestiva e inhibidora de la ovulación.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Se describen nuevos y útiles esteroides de la serie del pregnano ($\Delta^{4,9}$ -pregnadienos) y composiciones para los mismos, de fórmula:



10

15

20

25

30

donde R_1 está seleccionado entre el grupo formado por H, F, OH y OR_2 y R_2 es carbacilo de 1 a 18 átomos de carbono, esteroides que presentan notable y potente actividad progestativa y/o inhibidora de la ovulación, especialmente actividad progestativa por vía oral. Preferiblemente, R_1 no es H. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de formulaciones farmacéuticas con actividad progestativa y/o inhibidora de la ovulación, mediante la provisión de uno o más de los nuevos esteroides de acuerdo con la fórmula anterior en una forma adecuada para su administración terapéutica en forma de dosis unitaria y a objetos configurados que se obtienen por este procedimiento. Se describe un método de prevención del embarazo en la mujer, que consiste en administrar por vía oral, en forma de dosis unitaria, una composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) en una proporción de aproximadamente 0,05 a 2,5 mg, preferiblemente de 0,1 a 2 mg al día, mediante un vehículo farmacéuticamente eficaz. La invención también se refiere a formulaciones contraceptivas de acción prolongada para la administración parenteral, que contienen 21-ésteres del compuesto (I) en una proporción de 5-50 mg.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los nuevos compuestos pueden ser preparados por métodos conocidos por los expertos en este campo.

1 Por ejemplo, es posible preparar un compuesto de
fórmula I a partir de la correspondiente 10-carboxi- Δ^4 -3-
5 cetona (II), que se hace reaccionar con yodo o bromo, pre-
feriblemente yodo, en presencia de una o varias aminas ter-
ciarias heterocíclicas adecuadas, conocidas por los expertos
en este campo, con carácter aromático. Esta reacción se lle-
va a cabo generalmente a temperatura elevada (entre unos 35°C
y unos 180°C), de manera que es eliminado el grupo 10-carbo-
xilo y creado simultáneamente un doble enlace en la posición
10 9(10).

 Son ejemplos de aminas terciarias heterocíclicas con
carácter aromático, adecuadas para esta invención, la piri-
dina, α -colidina, β -colidina, γ -colidina, 2,4-lutidina, 2,6-
lutidina, 3,4-lutidina, quinolina, isoquinolina, α -picolina,
15 β -picolina y γ -picolina. La amina preferiblemente utilizada
es la piridina. La cantidad de amina terciaria debe ser su-
ficiente (es decir, eficaz) para disolver completamente al
esteroide utilizado como material de partida y depende de
la 10-carboxi- Δ^4 -3-cetona y de la amina terciaria selecciona-
das pero su elección está al alcance del experto en este
20 campo.

 Si se desea, puede haber presentes otros diluyentes
o disolventes orgánicos inertes como benceno, tolueno, xile-
no, dicloruro de metileno, tetracloruro de carbono, cloroben-
25 ceno y similares.

 La cantidad de yodo o bromo a utilizar es alrededor
de 1 equivalente molar por equivalente molar de esteroide
(II), con lo que la cantidad empleada está generalmente com-
prendida entre 1,0 y 1,1 equivalentes molares por equivalente
30 molar de esteroide (II). En lugar de yodo o bromo molecular,

1 también pueden emplearse agentes productores de yodo o
bromo, tales como N-yodoacetamida, N-yodosuccinimida, peryo-
duro de yoduro de trimetilamonio, hidroyoduro de peryoduro
de piridina o los correspondientes compuestos bromados.

5 Son ejemplos de materiales de partida (II) adecua-
dos los siguientes: 10β -carboxi- 16α -etil- Δ^4 -pregnen-3,20-dio-
na, 10β -carboxi- 16α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona,
 10β -carboxi- 16α -etil-21-aciloxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona y
10 10β -carboxi- 16α -etil-21-flúor- Δ^4 -pregnen-3,20-diona.

15 Los materiales de partida (II) pueden ser preparados
a partir de los correspondientes compuestos 3β -hidroxi- 5α -
bromo- 6β ,19-epoxi (III), que se forman como intermediarios
en procedimientos conocidos para la preparación de un compues-
to de 19-nor-pregnanó a partir de un compuesto de pregnano,
como se ha descrito, por ejemplo, en la patente estadouniden-
se 3.631.077, Ejemplo VI, que se incorpora aquí por referen-
cia. Estos derivados de 3β -hidroxi- 5α -bromo- 6β ,19-epoxi-preg-
nano se oxidan primero a los correspondientes 3-oxo- Δ^4 - 6β ,19-
epóxidos, por ejemplo con ácido crómico. Después el anillo
20 epóxido se somete a apertura reductiva, por ejemplo por tra-
tamiento con cinc/ácido acético en isopropanol, seguido de
tratamiento con ácido sulfúrico diluído, de manera que se
obtienen derivados de 3-oxo- Δ^4 -19-hidroxi-pregnano. Finalmen-
te estos últimos compuestos se oxidan, por ejemplo con áci-
25 dro crómico en acetona, a los compuestos 3-oxo- Δ^4 - 10β -carbo-
xi deseados.

30 Después de la reacción del 10β -carboxi-esteroide con
yodo, bromo o con un agente liberador de yodo o bromo, el
21-sustituyente del derivado de $\Delta^{4,9}$ -pregnadieno así obteni-
do de acuerdo con esta invención, puede ser modificado si se

1 desea o incluso puede ser introducido. Puede introducirse
un grupo 21-OH, un grupo 21-éter o un grupo 21-flúor (21-F)
por diversos métodos y el grupo 21-OH presente puede conver-
5 tirse en un grupo 21-F. Véase, por ejemplo, la patente esta-
dounidense 3.631.077.

Un grupo 21-hidroxi puede ser esterificado por reac-
ción con un ácido carboxílico orgánico o con un derivado
funcional del mismo, tal como el cloruro o el anhídrido de
ácido.

10 El grupo carboxilo (1-18 C) opcionalmente presente
en la posición 21 puede ser derivado de ácidos carboxílicos
adecuados, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico,
ácido butírico, ácido valérico, ácido enántico, ácido cápri-
co, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido palmítico, áci-
15 do undecenoico, ácido oleico, ácido trimetilacético, ácido
ciclopentilcarboxílico, ácido ciclohexilacético, ácido fenil-
propiónico, ácido benzoico, ácido ciclooctilacético, ácido
fenoxiacético y ácido adamantanocarboxílico. Preferiblemente
el grupo carboxilo no contiene sustituyentes.

20 Los nuevos compuestos, generalmente después de mez-
clados con excipientes adecuados y, si se desea, con otros
agentes activos, pueden ser administrados parenteral o ente-
ralmente, en especial por vía oral, en forma de soluciones,
suspensiones, emulsiones o formulaciones farmacéuticas sólidas
25 como tabletas, píldoras, cápsulas, grageas, supositorios
y similares, muy conocidos por los expertos en este campo.

La cantidad de sustancia activa por dosis unitaria
para la administración diaria (es decir, la cantidad far-
macéuticamente efectiva) está comprendida aproximadamente
30 entre 0,05 y 2,5 mg, preferiblemente alrededor de 0,1 a 2,0 mg.

1 Se prefiere la administración por vía oral en forma de dosis
unitaria y, todavía mejor, una unidad al día. Los 21-ésteres
de estos compuestos también son adecuados como contraceptivos
de acción prolongada para administración parenteral (depot
5 de 5-50 mg).

Preparación de los materiales de partida; ejemplos

(a) Se agregan 58,3 ml de ácido crómico 4N a 30°C
a una solución de 15,5 g de 3β-hidroxi-5α-bromo-6β,19-óxido-
16α-etil-pregnan-20-ona en 180 ml de cloroformo, agitando
10 y a lo largo de un periodo de 30 minutos. La mezcla se agi-
ta durante 4,5 horas más a 40°C, después de lo cual se en-
fría a la temperatura ambiente (alrededor de 25°C) y se
agregan 77,5 ml de agua. Se separa la capa orgánica y la
capa acuosa se extrae dos veces con cloroformo. A las capas
15 clorofórmicas combinadas se añaden 4,65 g de NaHCO₃, 1,55 g
de Na₂SO₄ y 6,2 ml de piridina, después de lo cual las sa-
les se separan por filtración en la bomba y la solución clo-
rofórmica que queda se evapora a sequedad. El residuo se
cromatografía sobre tolueno/acetato de etilo 6:4 y el produc-
to así obtenido se cristaliza de éter diisopropílico/hexano,
20 dando 9,2 g de 6β,19-óxido-16α-etil-Δ⁴-pregnen-3,20-diona,
p.f. 123-126°C, [α]_D²⁰ = -44,3° (en CH₂Cl₂).

De forma similar, la 3β-hidroxi-5α-bromo-6β,19-óxi-
do-16α-etil-21-flúor-pregnan-20-ona (obtenida a partir de
25 3β-hidroxi-5α,21-dibromo-6β,19-óxido-16α-etil-pregnan-20-ona
por acción de fluoruro de plata en acetonitrilo) y la 3β,21-
dihidroxi-5α-bromo-6β,19-óxido-16α-etil-pregnan-20-ona se
convierten en 6β,19-óxido-16α-etil-21-flúor-Δ⁴-pregnen-3,20-
diona y 6β,19-óxido-16α-etil-21-hidroxi-Δ⁴-pregnen-3,20-
30 diona.

1 (b) Se suspenden 10 g de cinc en polvo y 5 g de 6 β ,
19- δ xido-16 α -etil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona en una mezcla de
40 ml de isopropanol y 10 ml de agua. La mezcla se calienta
a reflujo en atmósfera de nitrógeno y se añaden gota a gota,
5 a lo largo de 15 minutos, 42 ml de ácido acético, después
de lo cual la mezcla se calienta a reflujo durante una hora
más. El cinc se separa por filtración a vacío a través de
HyfloTM (Johns Manville Co., Denver Col.) que es una tierra
de diatomeas; la torta del filtro se lava con una mezcla
10 caliente de isopropanol/agua 5:1 en peso. Después de enfriar
a 30°C, se añaden a la mezcla de reacción 4,2 ml de ácido
sulfúrico concentrado en 15 ml de agua, cerciorándose de
que la temperatura se mantiene por debajo de 40°C. Después
de agitar durante una hora aproximadamente, el pH se ajusta
15 alrededor de 5 con hidróxido sódico diluido, el isopropanol
se separa por destilación y el precipitado se filtra y se
lava con agua hasta neutralidad. Por cromatografía (tolueno/
acetona 1:1) y cristalización de acetona, se obtienen 3 g
de 16 α -etil-19-hidroxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona (p.f. 177-178°C,
20 $\{\alpha\}_D^{20} = +147^\circ$ en CH₂Cl₂).

De forma similar, las 6 β ,19- δ xido-16 α -etil-21-flúor-
 Δ^4 -pregnen-3,20-diona y el 21-acetato de 6 β ,19- δ xido-16 α -
etil-21-hidroxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona (obtenido por acetila-
25 ción del correspondiente compuesto 21-hidroxi) se convier-
ten en 16 α -etil-19-hidroxi-21-flúor- Δ^4 -pregnen-3,20-diona
(p.f. 194-198°C, $\{\alpha\}_D^{20} = +129^\circ$ en CH₂Cl₂) y 21-acetato de
16 α -etil-19,21-dihidroxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona.

30 (c) En atmósfera de nitrógeno y a una temperatura
inferior a 15°C, se añaden 6 ml de ácido crómico 8N a una
solución de 2 g de 16 α -etil-19-hidroxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona

1 en 70 ml de acetona. Después de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 4,8 ml de metanol a la mezcla de reacción.

5 Después de agitar durante una hora más, las sales de cromo se separan por filtración en la bomba y la mezcla de reacción se vierte en 500 ml de agua. La mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno y el extracto se lava con hidróxido sódico 2N frío. La capa alcalina se lava con tolueno/éter 1:1 y posteriormente se acidula con ácido acético
10 co a pH 4,5. Por extracción con cloruro de metileno, lavado del extracto con agua, secado sobre sulfato sódico, evaporación del extracto a sequedad y cromatografía del residuo (tolueno/acetona 1:1), se obtienen 1,15 g de 10 β -carboxi-16 α -etil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona, p.f. 111-115°C (desc.),
15 $[\alpha]_D^{20} = +202^\circ$ (en CH₂Cl₂).

De forma similar, la 16 α -etil-19-hidroxi-21-flúor- Δ^4 -pregnen-3,20-diona y el 21-acetato de 16 α -etil-19,21-dihidroxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona se convierten en 10 β -carboxi-16 α -etil-21-flúor- Δ^4 -pregnen-3,20-diona y 10 β -carboxi-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona.
20

EJEMPLO 1

Se añaden gota a gota y agitando 0,68 g de yodo en 6 ml de piridina a una solución de 1 g de 10 β -carboxi-16 α -etil- Δ^4 -pregnen-3,20-diona en 10 ml de piridina. La mezcla
25 se agita a 40°C bajo nitrógeno durante unas 2,5 horas, después de lo cual se vierte en agua, se acidula con ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se hierve con carbón activo Norit, se filtra a través de HyfloTM y
30 finalmente se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza

1 de éter; rendimiento: 0,5 g de 16 α -etil- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-
diona (p.f. 98,0-98,5°C, $\{\alpha\}_D^{20} = -196^\circ$ en CH₂Cl₂).

EJEMPLO 2

5 Una mezcla de 3,6 g de yodo y 36 ml de piridina
se agrega con agitación, en atmósfera de nitrógeno, a una
solución de 5,50 g de 10 β -carboxi-16 α -etil-21-flúor Δ^4 -preg-
nen-3,20-diona en 55 ml de piridina. La mezcla se calienta
con agitación a unos 110°C durante 5 minutos aproximadamen-
te, después de lo cual se vierte en 350 ml de agua de hielo.
10 Después de acidular con 750 ml de ácido clorhídrico 2N; la
mezcla se extrae con cloruro de metileno. El extracto se la-
va con una solución al 5 % de tiosulfato sódico y después
con agua hasta neutralidad, después de lo cual se seca so-
bre sulfato sódico. El extracto seco se hierve con sal, se
15 filtra a través de HyfloTM y se evapora a sequedad. Por
cromatografía del residuo (hexano/acetato de etilo 7:3 en
peso) y cristalización de éter dietílico se obtienen 2,2 g
de 16 α -etil-21-flúor- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-diona (p.f. 104-
20 105°C, $\{\alpha\}_D^{20} = -160^\circ$ en CH₂Cl₂).

EJEMPLO 3

25 En las mismas condiciones y de forma correspondien-
te a la del Ejemplo 2, se hacen reaccionar 5,47 g de 10 β -car-
boxi-16 α -etil-21-hidroxi- Δ^4 -pregnen-3,20-diona en 55 ml de
piridina con 3,6 g de yodo en 36 ml de piridina. Tratando
la mezcla de reacción adecuadamente se obtienen 1,5 g de
16 α -etil-21-hidroxi- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-diona (p.f. 147-
30 148°C, $\{\alpha\}_D^{20} = -167,7^\circ$ en dioxano).

EJEMPLO 4

Una solución de 1,9 ml de cloruro de dodecanóilo
en 7 ml de acetona se agrega gota a gota a -10°C en atmósfe-

1 ra de nitrógeno a una solución agitada de 1,6 g de 16 α -etil-
21-hidroxi- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-diona en 6 ml de piridina
y 2 ml de acetona. Después de agitar durante 16 horas a
0-5°C, se agregan 3,5 ml de piridina y 7 ml de agua y la mez
5 cla se agita durante una hora más a unos 0°C. Después la
mezcla de reacción se agita durante 2 horas a unos 45°C y
a continuación se vierte en 200 ml de agua de hielo y se
extrae con éter dietílico. Los extractos se lavan consecuti-
vamente con 15 ml de ácido sulfúrico 2N, cuatro veces con
10 ml de hidróxido sódico 0,5N frío y finalmente con agua
hasta neutralidad. Secando sobre sulfato sódico y evaporan-
do a sequedad se obtienen 2,3 g de un residuo que, cuando
se cromatografía sobre 100 g de sílice en hexano/acetato de
etilo 9:1, da 2,0 g de 21-dodecanoato de 16 α -etil-21-hidro-
15 xi- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-diona (aceite, $[\alpha]_D^{20} = -83,8^\circ$ en
dioxano).

El 21-heptanoato, el 21-decanoato, el 21-ciclooctil-
acetato y el 21-trimetilacetato se separan de forma similar.

EJEMPLO 5

20 (a) Se agregan gota a gota, a -20°C y bajo nitróge-
no, 0,15 ml de cloruro de metanosulfonilo a una solución
agitada de 0,42 g de 16 α -etil-21-hidroxi- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-
3,20-diona en 4,2 ml de piridina seca. Después de agitar
durante 16 horas a -20°C aproximadamente, la mezcla se vier-
25 te en 40 ml de agua de hielo. Por extracción con CH₂Cl₂ en
la forma habitual, se obtienen 0,43 g del 21-mesilato.

(b) Una solución de 0,24 g de yoduro sódico seco
en 5 ml de acetona se agrega a la temperatura ambiente y
bajo nitrógeno a una solución agitada de 0,42 g del 21-me-
30 silato en 10 ml de acetona. La mezcla de reacción se hierve

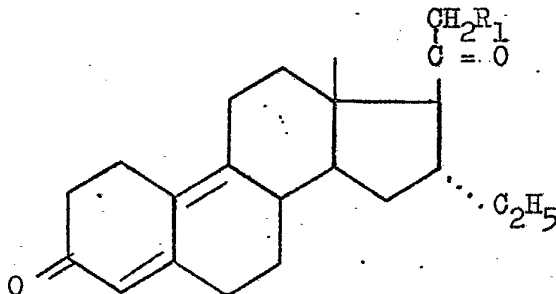
1. durante 30 minutos, después de lo cual se vierte en 100 ml de agua de hielo. Por extracción con cloruro de metileno y tratamiento adecuado se obtiene 0,37 g del 21-yoduro.

(c) Una solución de 0,34 g del 21-yoduro en 10 ml de acetonitrilo se calienta bajo una capa de nitrógeno y en la oscuridad a unos 65° C. A esta temperatura se agrega después una suspensión de 0,29 g de fluoruro de plata en 1,2 ml de agua destilada. La mezcla de reacción se agita a 65° C durante 24 horas. Después de enfriar a 25° C, las sales de plata se separan por filtración a través de HyfloTM. El material que queda sobre el filtro se lava con CH₂Cl₂ y el filtrado se reduce a una masa de unos 5 ml en un evaporador rotatorio. Después de verter sobre 40 ml de agua de hielo, la mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ y el extracto se trata en la forma habitual, dando 0,27 g de 16 α -etil-21-fluor- $\Delta^{4,9}$ -pregnadién-3,20-diona (p.f. 104-105° C, $\left\{ \alpha \right\}_D^{20} = -160^\circ$ en CH₂Cl₂).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberpa recaer sobre las siguientes:

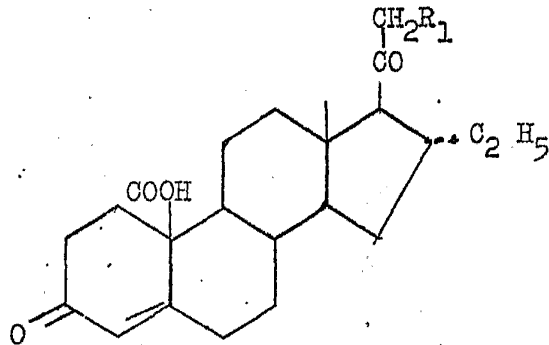
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides de la serie del pregnado de fórmula:



donde R₁ está seleccionado entre el grupo formado por H, F,

1 OH y OR_2 y R_2 es carbacilo de 1 a 18 átomos de carbono, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula:



con yodo o bromo o con un agente liberador de los mismos, en presencia de una amina terciaria heterociclica adecuada y después, si es necesario, convertir el grupo R_1 con otro R_1 distinto.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 es F, OH u OR_2 y R_2 es carbacilo de 1 a 18 átomos de carbono.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 es F.

20 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R_1 es OH u OR y R_2 es dodecanóilo.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES DE LA SERIE DEL PREGNANO."

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de catorce páginas
mecanografiadas.

5 Madrid, 22 de septiembre de 1.978
 BERNARDO UNGRIA

P.V.



10

15

20

25

30