

302202

2º CERTIFICADO DE ADICION

Case 5329/1-3/B.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 286.306, concedida el 22 de julio de 1963, por:

"Procedimiento de obtención de A-nor-B-homoesteroides".

=.=.=.=.=.=.=

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:
Basilea, SUIZA.-

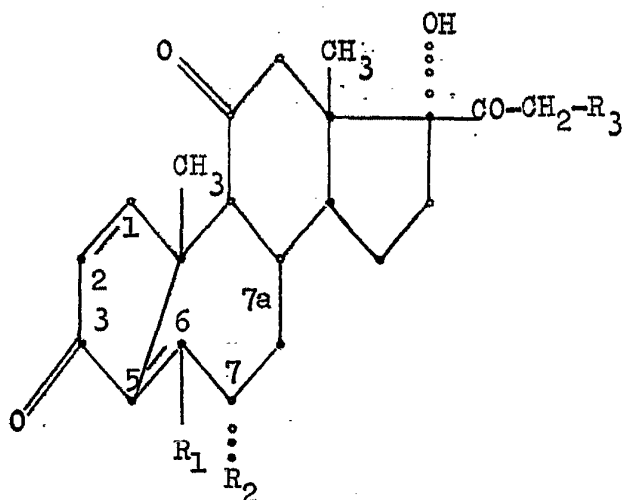
=.=.=.=.=.=.=

La presente invención se refiere a la obtención de nuevos $\Delta^{1,5-6,17\alpha,21}$ -trihidroxi-3,11-20-trioxo-A-nor-B-homo-pregnadienos, farmacológicamente eficaces, de la fórmula



302202

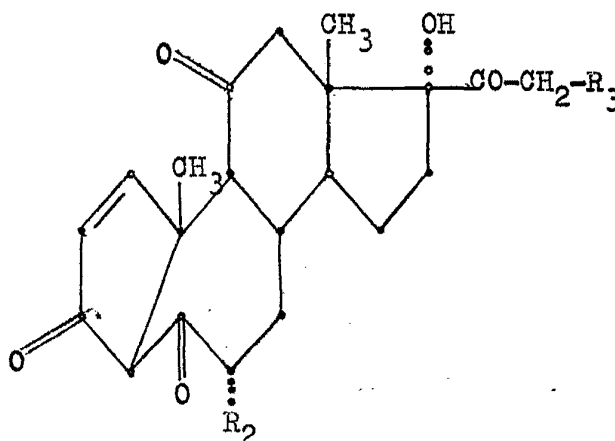
(A)



5. donde R_1 y R_3 representan cada uno un grupo hidroxílico libre o esterizado y R_1 puede ser también un grupo hidroxílico esterizado y R_2 está por un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, así como a los preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con vehículo farmacéutico.

Los compuestos arriba mencionados, en los cuales R_1 es un grupo hidroxílico libre, se pueden escribir también en la fórmula tautómera

(B)



10.

es decir, que los compuestos se pueden considerar



302202

también como $\Delta^{1-3,6,11,20}$ -tetraoxo- $17\alpha,21$ -dihidroxi-A-nor-B-homo-pregnenos y sus ésteres y éteres y en parte reaccionan también como tales. La fórmula indicada al principio representa la forma enólica de los nuevos

5. compuestos y estos se presentan principalmente en esta forma. Los 6-ésteres y 6-éteres se derivan de esta forma enólica. Los ésteres se derivan ante todo de los ácidos carbónicos orgánicos con 1-12 átomos de carbono, por ejemplo de los ácidos carbónicos alifáticos bajos,
10. aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido trimetilacético, ácido caprónico, ácido valerianico, ácido oenántico, ácido decánico, ácido undecílico, ácido benzoico, ácido sulfobenzoico, ácido fenil-
15. propiónico o ácido furanocarbónico. Los éteres se derivan especialmente de los alcoholes alifáticos bajos, aralifáticos, cicloalifáticos o heterocíclicos, por ejemplo del metanol, etanol, propanol, alcohol bencílico, ciclopentanol o tetrahidropiranol.

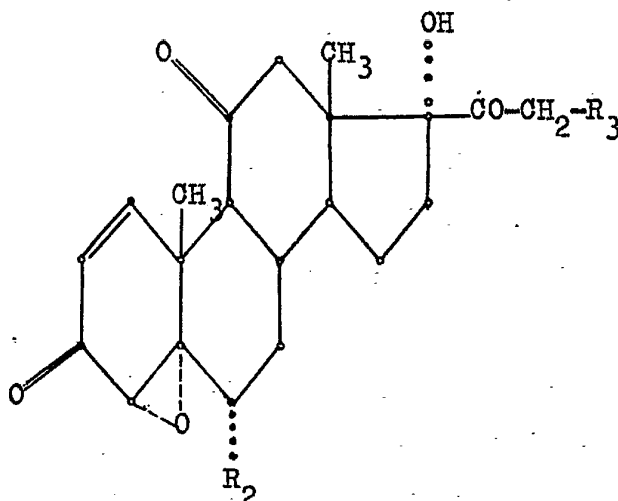
20. Los nuevos compuestos de la presente invención se caracterizan por un efecto antiinflamatorio y, por lo tanto, se pueden emplear en las enfermedades inflamatorias y degenerativas de las articulaciones y sus alrededores, por ejemplo poliartritis, reumatismo
25. de las articulaciones agudo o crónico, o en forma de cremas y ungüentos en la dermatología para el tratamiento de excemas de distintos orígenes.

30. Para la obtención de los nuevos compuestos de la presente solicitud se irradian los compuestos de la fórmula:



302202

(c)



donde R₂ y R₃ tienen el significado arriba indicado, con luz ultravioleta y, si se desea, los compuestos obtenidos se tratan con medios acilantes o eterizantes o con medios hidrolizantes.

5. La irradiación se efectúa ventajosamente en disolventes orgánicos, por ejemplo en hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos. Especialmente adecuados son los éteres alifáticos y cíclicos, tal como por ejemplo el éter dietílico y dioxano. Como fuente de
10. luz sirve la luz artificial o natural fuerte, preferentemente se emplea luz ultravioleta, tal y como se produce por los mecheros de baja y alta presión de mercurio, o luz solar fuerte. La irradiación se efectúa preferentemente a temperaturas entre 0 y 80°.
15. En los productos de irradiación obtenidos - que como ya se ha mencionado se pueden presentar en la forma enólica - se puede liberar un grupo hidroxil esterizado en la posición 21 o un grupo 21-hidroxil libre se puede esterizar, por ejemplo con un medio de



302202

- de acilización derivado de los ácidos arriba mencionados. Bajo condiciones benignas se forman en la acilización primeramente los 21-éster y después, si la acilización continua un tiempo más prolongado, los
5. 6,21-diésteres. En estos se puede liberar por hidrólisis solo el grupo 6-éster, mediante hidrólisis alcalina benigna, sin embargo, sólo el grupo 21-éster. Se pueden preparar así el 6- y 21-monoéster y 6,21-
10. diéster. Los preparados farmacéuticos de la presente invención contienen los nuevos compuestos de eficacia farmacológica junto con materiales vehículo farmacéuticos orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que sean adecuados para la aplicación enteral, por ejemplo oral, perantal o topical. Para la formación
15. de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos,
20. vaselina, colessterina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semi-líquida, como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos
25. o cremas. En caso dado estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener
30. otros materiales terapéuticamente valiosos. Su obtención



302202

se efectúa en forma conocida. Contienen el material activo preferentemente en una cantidad de 0,1-50 mg por dosis individual ó 0,03 - 50% especialmente de 0,1 - 10% en peso.

5. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

- 500 mg del 21-acetato del Δ^1 -4,5-óxido-17 α , 21-dihidroxi-3,11,20-trioxo-pregneno del P.F. 214-218^a
10. se disuelven en 125 ml de dioxano y agitando con un agitador magnético y conduciendo nitrógeno por encima se irradia a 27 - 30^o con una lámpara de baja presión de mercurio durante 40 horas. Después de evaporar el disolvente en vacío se recibe en residuo en alcohol-éter (1:2) y en el embudo separador se agita tres veces con sosa cáustica al 1%, fría como el hielo. El extracto sosa cáustico se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro metilénico con lo que después de evaporar quedan 310 mg de Δ^1 -3,6,11,
15. 20-tetraoxo-17,21-dihidroxi-A-nor-B-homo-pregneno en bruto. (El 21-acetato se hidroliza durante la elaboración). Para su limpieza de cromatografía en 30 veces su cantidad de silicagel. La elución con benzol y benzol-éter da unos 60 mg de productos aceitosos; con éter
20. se obtiene el compuesto puro que, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-éter, funde a 184-186^o.

- Para preparar el material de partida se disuelven 4,14 g del 21-acetato en bruto del 4,5-óxido-3,11,20-trioxo-17 α , 21-dihidroxi-pregnano $\overline{\Delta}$ obtenido según
- 30.



312202

- Journal of the American Chemical Society, 79, 3596 (1957) en 60 ml de hidrato amilénico. Después de agregar 2 ml de ácido acético glacial y 0,4 g de mercurio se calienta agitando hasta hervir y en la solución hirviendo se gotean 25 ml de hidrato amilénico conteniendo 2 g de dióxido de selenio. Después de 14 horas se enfría, el hidrato amilénico se evapora en vacío, el residuo se recibe en éter y consecutivamente se lava con solución de tiosulfato sódico y bicarbonato sódico y después con agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía en óxido de aluminio eluyendo se con benzol-éter(1:1) el Δ^1 -4,5-óxido-17 α ,21-dihidroxi-3,11,20-trioxo-pregneno deseado que, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-éter, funde a 214-218°.
- 5.
- 10.
- 15.

- Si en igual forma se irradia el 21 acetato del Δ^1 -4,5-óxido-6 α -metilo-17 α ,21-dihidroxi-3,11,20-trioxo-pregneno se obtiene el Δ^1 -7 α -metilo-3,6,11,20-tetraoxo-17 α ,21-dihidroxi-A-nor-B-homo-pregneno, es decir, en la forma enólica el $\Delta^{1,5}$ -7 α -metilo-6,17 α ,21-trihidroxi-3,11,20-trioxo-A-nor-B-homo-pregnadieno.
- 20.

Ejemplo 2

- 1000 tabletas de un preparado farmacéutico como antiflogístico, conteniendo cada vez 1 mg de Δ^1 -3,6,11,20-tetraoxo-17 α ,21-dihidroxi-A-nor-B-homo-pregneno.
- 25.



302202

Componentes:

Δ^1 -3,6,11,20-tetraoxo-17 α ,21-dihidroxi-

	A-nor-B-homo-pregнено	1,0 g
	Lactosa	53,0 g
5.	Gelatina	1,0 g
	Fécula de trigo	39,5 g
	Estearato de magnesio	0,3 g
	Talco	5,2 g
		<hr/>
		100,0 g
		<hr/> <hr/>

10. Preparación:

La mezcla del material activo con la lactosa y la fécula de trigo se humecta con una solución de gelatina al 10% para obtener una masa ligeramente plástica. Esta se granula en forma conocida y después de secar a 40° se pone mediante cribado al granulado deseado. Al granulado seco se le agrega el estearato de magnesio y el talco, se mezcla y la mezcla se prensa a tabletas de 7 mm diámetro.

NOTA

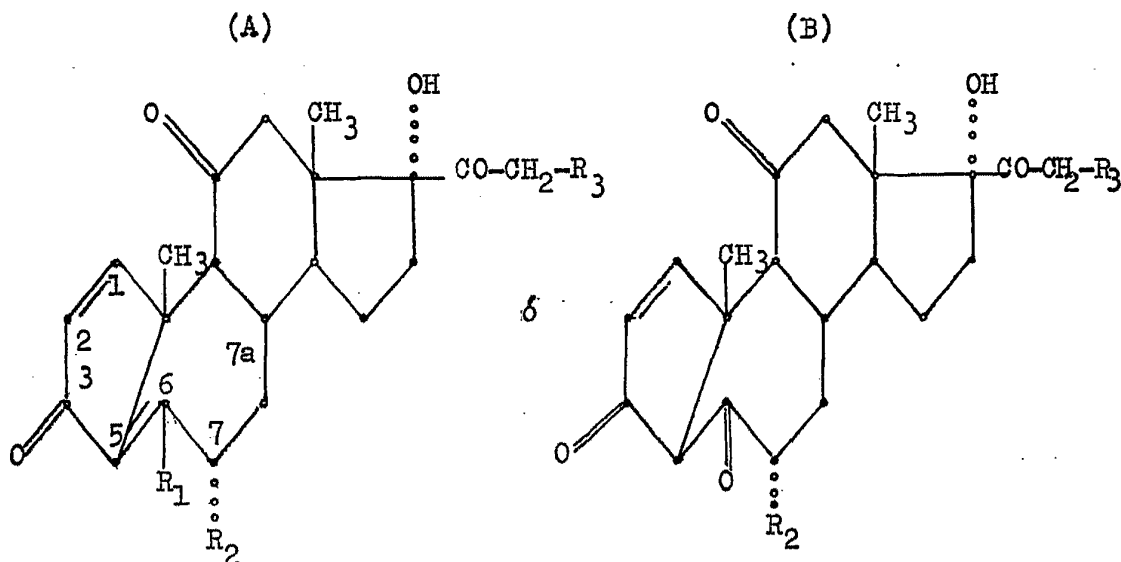
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de adición presentadas en Suiza, con fechas 19 de julio de 1963, 7 de febrero de 1964 y 12 de junio de 1964, números: 9018/63,



302202

1503/64 y 7669/64, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 2º Certificado de Adición en España: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 286.306, concedida el 22 de julio de 1963, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE A-NOR-B-HOMOESTEROIDES"; caracterizándose por lo siguiente:

- 5.
10. 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 286.306, concedida el 22 de julio de 1963, por: "Procedimiento de obtención de A-nor-B-homoesteroides", concretamente para la obtención de 3-oxo-A-nor-B-homo-esteroides de la serie de pregnanos de las fórmulas
- 15.

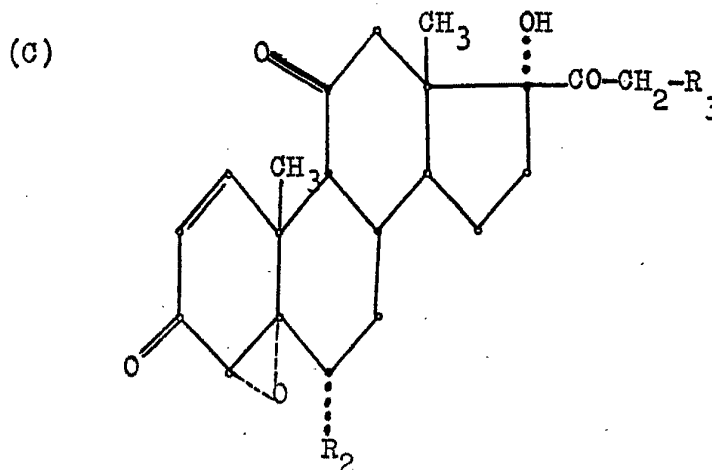


donde R_1 y R_3 representan cada uno un grupo hidroxílico libre o esterizado y R_1 puede ser también un grupo hidroxílico esterizado y R_2 está por un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, caracterizadas porque los compues-



302202

tos de la fórmula.



donde R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, se irradian con luz ultravioleta y, si se desea, los compuestos obtenidos se tratan con medios acilantes o eterizantes o con medios hidrolizantes.

5.

2ª.- Mejoras, según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la irradiación se efectúa en un hidrocarburo alifático o cicloalifático.

10.

3ª.- Mejoras, según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la irradiación se efectúa en un éter alifático o cíclico.

15.

4ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª 3ª, caracterizadas porque los productos de irradiación se tratan bajo condiciones benignas con medios acilantes y se aísla el 21-éster.

20.

5ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª 3ª, caracterizadas porque los productos de irradiación se tratan durante un periodo relativamente largo con medios acilantes y se aísla el 6,21-diéster.

6ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª 5ª, caracterizadas porque el diéster se somete a una



302202

hidrólisis ácida y se obtiene así el 21-monóéster.

5. 8ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª
7ª, caracterizadas porque como esteroide de partida
se emplea un 21-acilato del Δ^1 -4,5-óxido-17 α ,21-
dihidroxi-3,11,20-trioxopregneno.

10. 9ª.- Mejoras, según las reivindicaciones 1ª
7ª, caracterizadas porque como esteroide de partida
se emplea un 21-acilato del Δ^1 -4,5-óxido-6 α -metilo-
17 α ,21-dihidroxi-3,11,20-trioxo-pregneno.

10. 10ª.- "Mejoras introducidas en el objeto de
la patente principal nº 286.306, concedida el 22 de
julio de 1963, por: "Procedimiento de obtención de
A-nor-B-homoesteroides"; tal y como queda sustancial-
mente descrito en la presente memoria.

15. Esta memoria consta de once hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid,

7 JUL 1964

GIBA SOCIETE ANONYME.-

GOMEZ ACEBO Y MODF