

335030



1965

Caso - G 233

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3-ALCOXI-6-CIANO-3,5-  
-PREGNADIENOS", a favor de la firma italiana SOCIETA  
FARMACEUTICI ITALIA, . residente en MILAN (Italia)  
Largo G. Donegani 1-2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

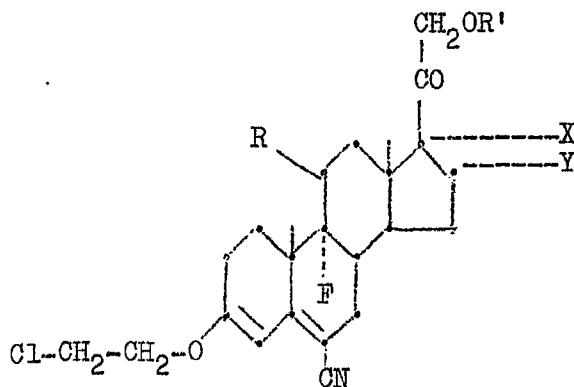
Este invento se refiere a un nuevo procedimiento  
para introducir el grupo CN en la posición 6 de los 3-alcoxi-  
-6-ciano-3,5-pregnadienos, útiles en terapéutica.

Más particularmente, el objeto de este invento es  
5. un nuevo procedimiento para preparar los 3-alcoxi-6-ciano-  
-3,5-pregnadienos a partir de los correspondientes derivados  
de 6-formilo,

El procedimiento de este invento permite obtener  
6-ciano-esteroides en general y los nuevos 6-ciano-esteroides  
10. en particular, que tienen la fórmula estructural siguientes:



5.



en la que R se elige en el grupo constituido por O y (alfaH)betaOR' ;

10.

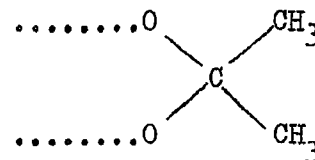
R' se elige en el grupo constituido por hidrógeno y el radical acílico de un ácido monocarboxílico o dicarboxílico con 9 átomos de carbono a lo sumo;

X es OH;

Y se elige en el grupo constituido por H y OH,

15.

X e Y son, juntos, el grupo



Los productos de la fórmula anterior despliegan gran actividad antiinflamatoria, antirreumática y antialérgica y por este motivo son útiles en terapéutica humana y veterinaria.



El procedimiento del invento consiste en preparar los 2-alcoxi-6-ciano-3,5-pregnadienos según un nuevo y sencillo método que da grandes rendimientos. Conforme al invento, el grupo alcoxílico en posición 3 comprende un radical alquí-

5. lico, optativamente constituido con un halógeno o un grupo hidroxílico.

Más particularmente, el procedimiento del invento consiste en hacer reaccionar un esteroide de la clase de los 3-alcoxi-6-formil-3,5-pregnadienos con la O,N-bis(trifluoro-

10. -acetil)-hidroxilamina, conocida en la literatura, en un disolvente orgánico apropiado, tal como el benceno o el tolueno, y en presencia de una amina terciaria, como la piridina o la trietilamina. Los 3-alcoxi-6-formil-3,5-pregnadienos de partida son conocidos en la literatura (patente inglesa

15. Nº 929.983), Los derivados 3-omega-alcoxi están reivindicados por la peticionaria en las patentes belgas Nº 646.036 y Nº 666,853. La reacción se lleva a cabo en caliente, de preferencia a la temperatura de ebullición del disolvente usado, y por un período de 10 a 30 horas; la reacción puede también

20. llevarse a cabo a la temperatura ambiente, y en este caso se extiende el tiempo de reacción.

Una vez la reacción terminada, el producto obtenido se separa por las técnicas de extracción conocidas y se purifica por cristalización en disolventes apropiados o mediante

25. cromatografía sobre sustancias adsorbentes, seguida por



28 DIC 1963

elución en disolventes. Compuestos típicos de la fórmula antes expuesta que se preparan por el procedimiento de este invento son:

5. el 21-acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-ciano-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-17alfa-21-diol-11,20-dionas;
- la 16alfa,17alfa-acetonida de 21-acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-ciano-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-20-ona; y
10. el 21-acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-ciano-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona.

- Otros ésteres típicos son el propionato, el butirato, el hemisuccinato, el caproato, el enantato, el benzoato, el trimetilacetato, el fenoxiacetato, el ciclopentilpropionato y el fenilpropionato. De los derivados 21-aciloxi. pueden
15. obtenerse por hidrólisis los correspondientes derivados 21-hidroxi .

- Los nuevos derivados 6-ciano de este invento despliegan buena actividad antiinflamatoria, antirreumática y antialérgica, sin mostrar efectos colaterales indeseados,
20. y se utilizan en terapéutica humana y veterinaria.

- Las indicaciones clínicas son, preferentemente: enfermedades de la piel, eczema, psoriasis, urticaria, síndromos alérgicos, artritis reumática, reumatismo articular, artritis uréica, síndromes nefrósicos, conjuntivitis,
25. oftalmia, sinovitis y estados de shock. Las aplicaciones



1968

terapéuticas en el campo veterinario son, preferentemente: reumatismo articular, enfermedades alérgicas de la piel, eczema, urticaria, pruitos en general, estados de shock, sinovitis, tenosinovitis, bronquitis asmática y aguda, conjuntivitis y queratitis.

5.

Los productos de este invento se administran por vía parenteral, oral o tópica. Las composiciones terapéuticas comprenden uno de los productos de este invento con cierta cantidad de un vehículo líquido o sólido farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden prepararse en forma de soluciones esterilizadas, de pastillas, de polvos, de pomadas, de ungüentos, de soluciones o de emulsiones. Pueden emplearse excipientes, entre los cuales los más apropiados son el almidón, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y análogos.

10.

15.

La actividad antiinflamatoria de los productos del invento se ha determinado según el método descrito por A. Robert y colaboradores (Acta Endocrinol. 25, 1957, página 105-110) en ratas albinas. Los productos se han administrado localmente (bolsa de Selye) a grupos de 8 a 10 animales, una sola vez al principio del ensayo o con aplicación diaria.

20.

En la Tabla que sigue figuran los valores de la dosis eficaz ( $DE_{50}$ ), expresada en microgramos (es decir, la dosis que inhibe el 50% del exudado inflamatorio), de algunos nuevos compuestos del invento, en comparación con los de la desametasona. Los valores de  $DE_{50}$  se calcularon a base

25.



del diagrama de las inhibiciones porcentuales de la formación de exudado en comparación con los controles, a diversas dosis y en intervalo logaritmico.

T A B L A

5.	C o m p u e s t o	DE <sub>50</sub> (microgramos)	
		una sola aplicación	Aplicación diaria
10.	16alfa,17alfa-acetonida de 21-acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-ciano-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-20-ona	10,7	0,34
	21-acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-ciano-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-17alfa,21-diol-11,20-diona	17,2	1,09
	desametasona	150	1,60

15. Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, pero sin limitarlo.

EJEMPLO 1

21-acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-ciano-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-17alfa,21-diol-11,20-diona

20. Se disuelve, en 50 cc de benceno anhidro y 1,5 cc de piridina anhidra, 1 g de O,N-bis(trifluoroacetil)-hidroxilami-



- na y se añaden a la solución 1,5 g de 21-acetato de 3-(2'-  
-cloroetoxi)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-17alfa,21-  
-diol-11,20-diona. Se somete la solución a reflujo durante  
la noche, se la enfría, se la vierte en un embudo separador,  
5. se la diluye con acetato de etilo y se la lava con agua. Se  
separa la capa acuosa, se seca la mezcla sobre sulfato sódico  
anhidro y se destila el disolvente en vacío. Se cromatografía  
el residuo en 30 g de Florisil (Marca registrada) y de las  
fracciones eluidas con benceno/éter etílico (95:5) se aísla  
10. 21-acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-ciano-9alfa-fluoro-3,5-  
-pregnadien-17alfa, 21-diol-11,20-diona, que, cristalizado  
en acetona/éter de petróleo, funde a 198-200°C;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$   
283 milimicras.

EJEMPLO 2

15. 16,17-acetonida de 21 acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-ciano-  
-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-  
-20-ona

Se somete a reflujo durante 1 horas 1 g de 16,17-  
-acetonida de 21-acetato de 3-(2'-cloroetoxi)-6-formil-  
20. -9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-  
-20-ona con 20 cc de benceno anhidro, 0,5 cc de piridina y  
0,800 g de O,N-bis-(trifluoroacetil)-hidroxilamina. Se enfría  
la mezcla, se la vierte en un embudo separador y se la diluye



28

con benceno. Luego se la lava con agua, <sup>se</sup> separa la capa acuosa, se seca la mezcla sobre sulfato sódico anhidro y se destila el disolvente en vacío. Se obtiene un residuo de 1 g, que luego se cromatografía sobre 25 g de Florisil (Marca registrada). De las fracciones eluidas con benceno/éter etílico (3:1) cristaliza el producto, que funde a 231-215°C;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  281 milimicras;  $\epsilon = 17,250$ .



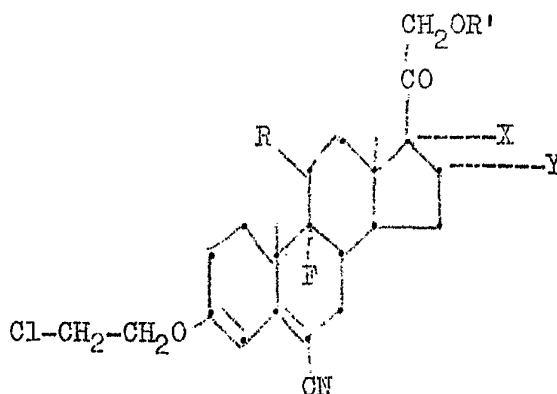
28 Dic. 1965

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana núm. prov. 12870 del 29 Diciembre 1965.

1. Un procedimiento para preparar 3-alcoxi-6-ciano-3,5-pregnadienos, caracterizado por hacerse reaccionar los correspondientes 3-alcoxi-6-formil-3,5-pregnadienos con la O,N-bis-(trifluoroacetil)-hidroxilamina en un disolvente orgánico y en presencia de una amina terciaria, aislarse el producto y purificarse éste de manera conocida.
- 5.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar esteroides de la fórmula siguiente:

10.



15.



28 DIC

en la que R se clige en el grupo constituido por O y  
(alfaH)betaOR';

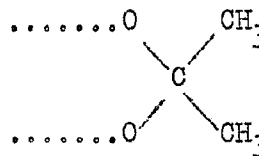
R' se clige en el grupo constituido por hidrógeno  
y el radical acílico de un ácido monocarboxílico  
o dicarboxílico con 9 átomos de carbono a lo sumo;

5.

X es OH;

Y se elige en el grupo constituido por H y OH,  
o bien

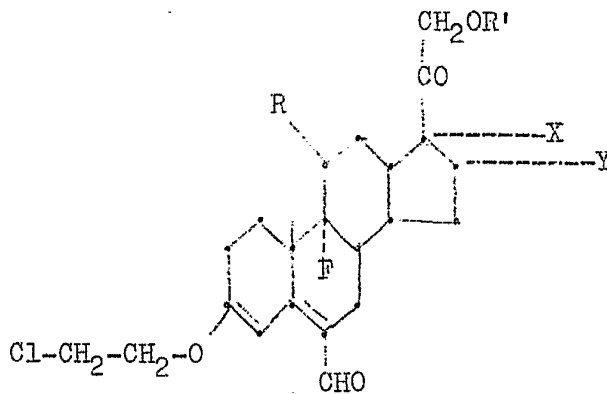
X e Y son, juntos, el grupo



10.

caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

15.



20.

donde R, R', X e Y tienen el significado expuesto



antes,  
con la O,N-bis-(trifluoroacetil)-hidroxilamina, en un disolvente orgánico y en presencia de una amina terciaria, aislarse el producto resultante y purificarse éste de manera conocida.

5. 3. Un procedimiento para preparar 3-alcoxi-6-ciano-3,5-pregnadienos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 DIC. 1966

p.a.

**JAIMÉ ISERN**  
*J. Isern*  
Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ