

49

PATENTE DE INVENCION

Case 6648



Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTEROIDES DE LA SERIE PREGNANO"

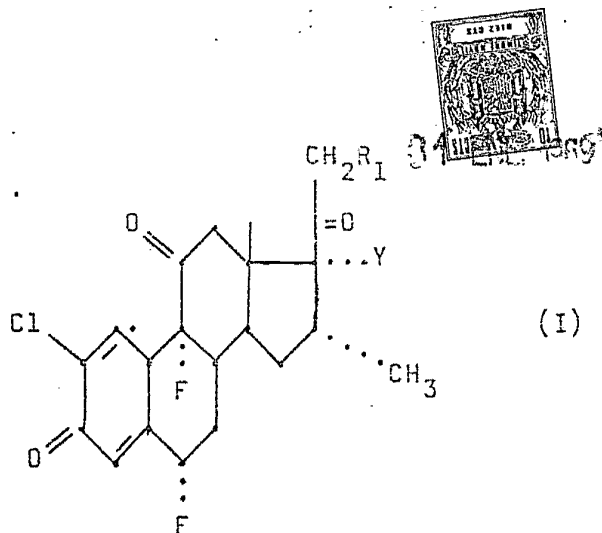
SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>A61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

Solicitante:

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, SUIZA.

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de nuevos esteroides de la serie pregnano, sustituidos en la posición 2 por cloro, de fórmula

BAD ORIGINAL



en la que R₁ significa un radical hidroxí libre, esterificado o eterizado e Y un átomo de hidrógeno o un radical hidroxí libre o esterificado.

5. Los radicales hidroxí esterificados mencionados son, ante todo, aquellos que se derivan de ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, especialmente de aquellos con 1 - 18 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, de los ácido butíricos, de los ácidos valé-
10. ricos, tales como el ácido n-valérico, o del ácido trimetilacético, ácido trifluoracético, de los ácidos caprónicos, tales como el ácido β-trimetilpropiónico, o del ácido dietilacético, de los ácidos oenánticos caprílico, polargónico, cáprico, undecílico, por ejemplo, del ácido undecilénico, de los áci-
15. dos láurico, mirístico, palmítico o esteárico, por ejemplo, del ácido oléico, del ácido ciclopropano-, -butano-, -pentano- y -hexanocarboxílico, ácido ciclopropilmetanocarboxílico, ciclobutilmetanocarboxí-
20.



5. lico, ciclopentiletanocarboxílico, ciclohexiletano-
carboxílico, de los ácidos ciclopentil-, ciclohexil-
ó fenil-acético ó -propiónico, el ácido benzóico,
de los ácidos fenoxialcánicos, tales como el ácido
fenoxiacético, ácidos dicarboxílicos tales como el
ácido succínico, ácido ftálico, ácido quinólico, del
ácido furano-2-carboxílico, ácido 5-terc,-butil-fura
no-2-carboxílico, 5-bromo-furano-2-carboxílico, del
ácido nicotínico o del ácido isonicotínico, o de los
10. ácidos sulfónicos tales como de los ácidos benceno-
sulfónicos o de ácidos inorgánicos, tales como, por
ejemplo, los ácidos fosfóricos o sulfúricos.

15. Los grupos éster se pueden derivar, sin em-
bargo, también de los ácidos ortocarboxílicos tales
como el ácido ortofórmico, ortoacético u ortopropió-
nico, pudiendo suministrar éstos ácidos, así como
también los ácidos dicarboxílicos arriba menciona-
dos, 17,21-ésteres cíclicos.

20. Como radicales hidroxil eterizados son de
mencionar especialmente aquellos que se derivan de
los alcoholes con 1 - 8 átomos de carbono, tales co-
mo los alcoholes alifáticos inferiores, alcohol etí-
lico, alcohol metílico, alcohol propílico, alcohol
isopropílico, los alcoholes butílicos o amílicos o
de alcoholes aralifáticos, especialmente de alcoho-
les monocíclicos aril-alifáticos inferiores, tales
25. como alcohol bencílico, o de alcoholes heterocícli-
cos tales como el α -tetrahidropiranol o -furanol.

30. Los nuevos compuestos de la fórmula (I)
de arriba poseen valiosas propiedades farmacológicas.



5. Así muestran además de un efecto timolítico e inhibidor de las cápsulas suprarrenales, en especial un efecto antiinflamatorio tal y como se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo, en la rata, en el ensayo de granuloma de cuerpo extraño en dosis de unos 0,3-10 mg/kg. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como análogos del corticoide, especialmente como medios antiinflamatorios. Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

10. Es de destacar especialmente el $\Delta^{1,4}$ -2-cloro-6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-15. -21-acetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno que, por ejemplo, en el ensayo de granuloma arriba mencionado en la rata, en aplicación oral en dosis de 0,3-3 mg/kg y en una aplicación parenteral en dosis de 1-10 mg/kg, muestra un destacado efecto antiinflamatorio. En administración local tiene el preparado, en una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg, en el mismo ensayo, una eficacia antiinflamatoria. La sustancia muestra en aplicación oral una disociación entre el efecto antiinflamatorio y el timolítico a favor del efecto timolítico: El efecto timolítico es unas 10 veces más alto que el efecto antiinflamatorio.

20. Condiciones de dosificación similares con respecto al efecto antiinflamatorio se presentan, por ejemplo, también en el correspondiente 21-pivalato; la eficacia oral de éste compuesto es algo su

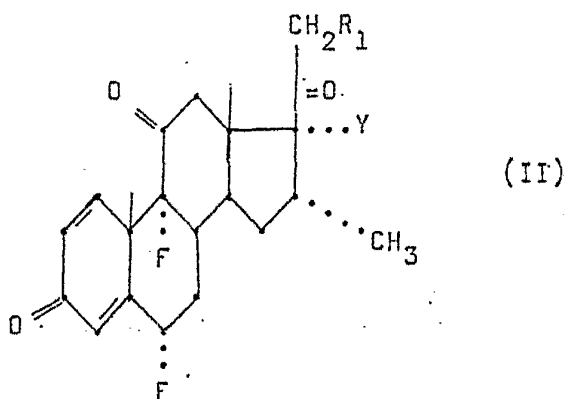
30.



perior que en el 21-acetato arriba indicado. El efecto ticolítico es aquí sin embargo algo más reducido que el efecto antiinflamatorio.

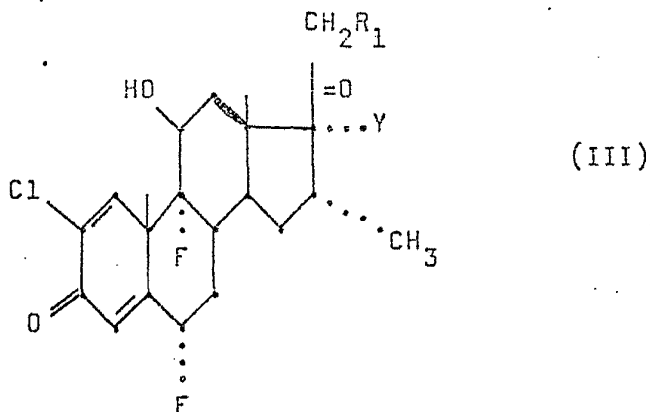
5. Los compuestos de la fórmula (I) de arriba se pueden obtener en forma en sí conocida. En especial se puede obtener sí,

a) en un compuesto de fórmula general



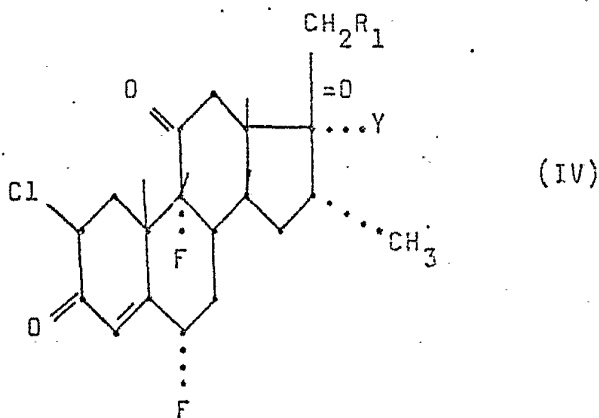
10. en la cual R_1 significa un radical hidroxilo libre, esterificado o eterizado e Y significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado, se adiciona cloro al doble enlace 1,2 y del compuesto 1,2-dicloro obtenido se disocia ácido clorhídrico, ó

b) en un compuesto de fórmula general



en la que R_1 e Y tienen el significado indicado en la fórmula (I) se deshidrogena el radical 11-hidroxi al radical 11-oxo, ó

c) en los compuestos de fórmula general



5.

en la que R_1 e Y tienen el significado indicado en la fórmula (I), en forma en sí conocida, se introduce un doble enlace en la posición 1,2 y, si se desea, en los compuestos obtenidos se esterifica los grupos hidroxili libres y/o se esterifica el radical 21-hidroxi



31

xi y/o los grupos hidroxí esterificados o esterizados se transforman en grupos hidroxí libres.

5. La adición de cloro al doble enlace 1,2 según el método a) se efectúa en forma en sí conocida. Por ejemplo, se puede efectuar en un disolvente inerte, tal como dioxano, la cloración en presencia de un ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, ácido propiónico, a una temperatura baja y en la oscuridad.
10. La disociación de hidrógeno clorado de los compuestos 1,2-dicloro se efectúa tratando con una base, preferentemente una base de nitrógeno orgánica terciaria, tal como por ejemplo trietilamina, piridina o colidina.

15. Para la deshidrogenación del grupo 11-hidroxí según el método b) se procede en forma en sí conocida, por ejemplo, se oxida con trióxido de cromo-piridina.

20. Para la introducción de un doble enlace en los compuestos de fórmula IV según el método c) se emplean métodos de deshidrogenación químicos o microbiológicos en sí conocidos. De los mencionados en primer lugar son de indicar, por ejemplo, la deshidrogenación mediante dióxido de selenio o bien ácido selenioso, preferentemente en un alcohol alifático terciario, tal como terc.-butanol o alcohol terc.-amílico o con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en benceno hirviendo o dioxano.
- 25.

30. Para la deshidrogenación microbiológica se emplean, por ejemplo, cultivos de microorganismos de las clases *Corynebacterium simplex*, *Septomyxa af*



1 FINE

finis ó *Didymella lycopersici* ó las enzimas aisladas de ellos, separadas del micelo.

5. Según el presente procedimiento se esterifican, si se desea, los grupos hidroxilo libre en la posición 17 y 21. Se pueden obtener tanto los 17 α - ó 21-monoésteres como también los 17 α ,21-diésteres. Para la obtención de los 21-monoésteres se tratan los compuestos 21-hidroxilo, en forma en sí conocida, con derivados funcionales reactivos del ácido carbónico, preferentemente con aquellos de los ácidos arriba mencionados, tales como, por ejemplo, con un anhídrido ácido o un haluro ácido, por ejemplo en una base terciaria, tal como piridina.

10. Un radical hidroxilo, libre en la posición 17 α , se puede esterificar selectivamente según métodos en sí conocidos. Se prepara, por ejemplo, mediante acilación con un anhídrido de ácido carboxílico, tal como por ejemplo anhídrido acético, bajo adición de un ácido fuerte, especialmente un ácido sulfónico aromático, tal como, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico, como catalizador, el 17 α ,21-diéster y después se saponifica el radical 21-éster bajo condiciones benignas. Para ello se emplean, por ejemplo, soluciones de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino en un alcohol alifático, acuoso, tal como metanol o etanol.

15. Los 17 α -monoésteres se pueden obtener también de la forma siguiente, en sí conocida: De los compuestos de fórmula (I), que en la posición 17 α y 21 muestran grupos hidroxilo libres, se obtie-

20.

25.

30.



31 ENE. 1969

5. nen al reaccionar con un ortoéster del tipo $R'-C(OR'')_3$, en la que R' significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo y R'' un resto alquilo, en presencia de un ácido fuerte, tal como por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico, como catalizador, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo benceno, los 17 α ,21-ortoésteres cíclicos. Mediante hidrólisis con un ácido orgánico débil, tal como, por ejemplo, ácido oxálico, se hidroliza entonces selectivamente el enlace 21-éster con lo que se obtiene un 17 α -monoéster.
- 10.

15. Según el presente procedimiento se esterifica, si se desea, un grupo hidroxilo libre, en la posición 21, en forma en sí conocida, preferentemente con derivados reactivos de los alcoholes arriba mencionados. Por ejemplo, se obtiene con dihidropirano, en un disolvente que no participa en la reacción, tal como tetrahydrofurano, dietiléter o cloroformo, en presencia de oxocloruro de fósforo, el 21-tetrahidropiranyléster.
- 20.

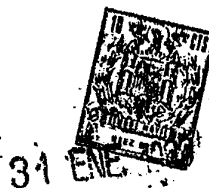
Los compuestos de las fórmulas de arriba (II)-(IV) a emplear como productos de partida son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida.

25. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o en las que un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

30. La presente invención se refiere también



- a la obtención de preparados farmacéuticos para ser aplicados en la medicina humana o veterinaria, que contiene las nuevas sustancias farmacológicamente activas, arriba descritas, de la presente invención
5. como sustancias activas junto con un excipiente farmacéutico. Como excipientes se emplean sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la aplicación enteral, por ejemplo, oral, parenteral o topical. Para la formación de las mismas entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polialquilenglicoles, vaselina, colesteroína y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas o cápsulas o en forma líquida o semilíquida, como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas.
10. En caso dado estarán éstos preparados farmacéuticos esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación, o emulsión, sales para regular la presión osmótica o tampones.
15. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los nuevos compuestos pueden servir también como productos de partida para la obtención de otros valiosos compuestos.
20. Los compuestos de la presente solicitud se pueden emplear también como aditivos a los piensos.
- 25.
- 30.



La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5. 3,3 g de trióxido de cromo se introducen en porciones, bajo agitación, en atmósfera de nitrógeno, a 5 - 10°, en 36 cc de piridina seca, pura, previamente enfriada con agua de hielo. A continuación se gotea a 5 - 10° en el plazo de 30 minutos una solución de 2,79 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-2-cloro-16 α -metil-11 β ,17 α -dihidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno en 28 cc de piridina seca pura. La solución de reacción turbia, marrón oscura, se agita aún durante 20 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se introduce y agita en una mezcla de 300 cc de agua de hielo y 150 cc de solución acuosa concentrada (saturada) de bisulfito sódico. Se agita aún durante 1 hora y la mezcla de reacción verde se extrae 5 veces con 300 cc de cloruro metilénico, los extractos se lavan consecutivamente varias veces con ácido sulfúrico normal, agua, solución de sosa normal, enfriada con hielo, y nuevamente con agua. Los extractos reunidos, lavados, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan totalmente en vacío. Para la limpieza se filtra el residuo de evaporación parcialmente cristalino, ligeramente verde amarillento (2,69 g) disuelto en tolueno-éster acético 90:10 a través de 120 g de gel de sílice (diámetro de la columna 3 cm).
10. Después de la separación de un producto previo se g
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. vapora la fracción central y el residuo se disuelva y precipite en tolueno. Se obtienen 0,9 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-2-cloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno del P.F. (223 $^{\circ}$) 229-230 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = +94^{\circ}$ (c = 0,8 % en dioxano) y λ_{max} (alcohol fino) 246 m μ ($\epsilon = 16000$). De las lejías madres se obtienen, después de concentrar, ulteriores cantidades del mismo producto.

EJEMPLO 2

10. 3,6 g de trióxido de cromo se introducen bajo agitación en atmósfera de nitrógeno, a 5 - 10 $^{\circ}$ en 39 cc de piridina pura, secada, previamente enfriada con agua de hielo. A continuación se gotea a 5 - 10 $^{\circ}$ en el plazo de 5 - 10 minutos una solución
15. de 3,0 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-2-cloro-16 α -metil-11 β ,17 α -dihidroxi-21-trimetilacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno en 30 cc de piridina pura seca. La solución de reacción turbia, marrón oscuro, se agita a continuación durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre 2 litros de agua. Se extrae varias veces con cloruro metilénico, los extractos se lavan consecutivamente repetidas veces con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evapora totalmente. Para la limpieza se filtra el residuo de evaporación parcialmente cristalino, debilmente verdoso (2,96 g), disueltos en tolueno-éster acético 95:5, a través de 120 g de gel de sílice. La fracción central se evapora y se recristaliza en éster acético. Se obtienen
20. 1,25 g $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-2-cloro-16 α -metil-
- 25.
- 30.



-17 α -hidroxi-21-trimetilacetoxi-3,11,20-trioxo-
-pregnadieno que funde a (222^o) 224-225^o; [α]₀²⁰ =
= + 90^o (c = 1,2 % en dioxano).

5. De las lajías madres se obtienen, después de concentrar ulteriormente, cantidades adicionales del compuesto.

EJEMPLO 3

10. Preparado farmacéutico en forma de un unguento para aplicación local conteniendo $\Delta^{1,4}$ -2-cloro-6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno.

Composición:

	Vaselina	
	Aceite de parafina	65 %
	Alcoholes grasos superiores	
	Ceras	10 %
15.	Derivado de polioxiestilen-sorbitano	
	Sorbitano-éster de ácido graso	5,0 %
	Agente de conservación	0,2 %
	Perfume	0,1 %
	Agua	19,2 %
20.	$\Delta^{1,4}$ -2-cloro-6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno	1 %

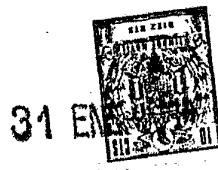
25. Las grasas y los emulsionadores se funden conjuntamente, los agentes de conservación se disuelven en agua y a temperatura más elevada se emulsiona la solución en la fusión de grasa. Después de enfriar se incorpora en la emulsión una suspensión de



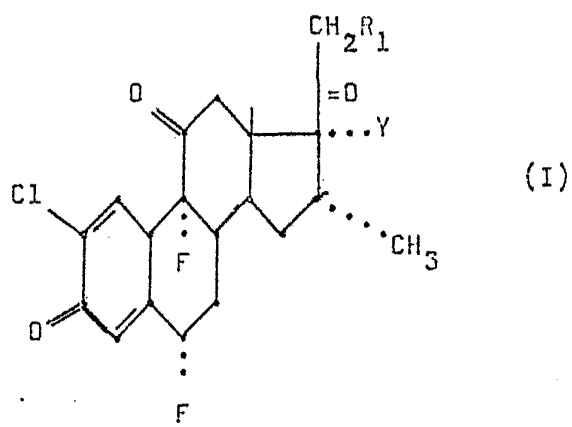
la sustancia activa en una parte de la fusión de grasa y a continuación se agrega el perfume.

- N O T A -

5. 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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTEROIDES DE LA SERIE PREGNANO", caracterizándose por lo siguiente:
- 10.



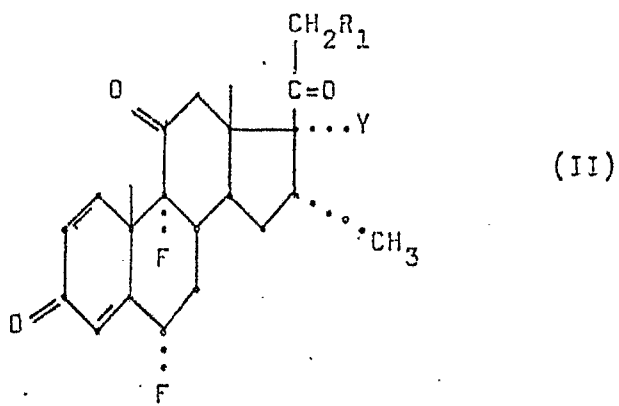
13.- Procedimiento para la obtención de esteroides de la serie pregnano, sustituidos en la posición 2 por cloro, de fórmula I



5.

en la que R₁ significa un radical hidroxilo libre, esterificado o eterizado e Y un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo libre o esterificado, caracterizado porque

en un compuesto de fórmula general (II)



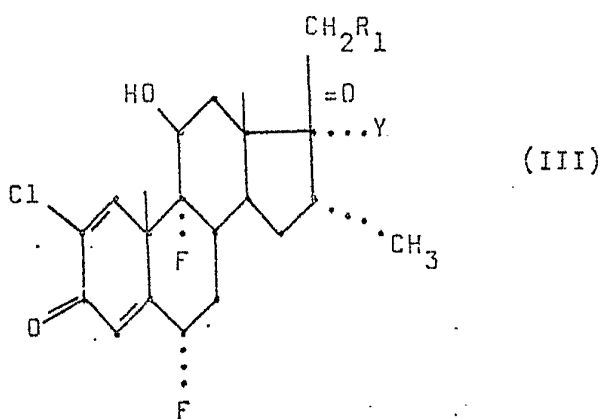


31 MAR 1963

5.

en la cual R_1 significa un radical hidroxilo libre, esterificado o esterizado e Y significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado, se adiciona cloro al doble enlace 1,2 y del compuesto 1,2-dicloro obtenido se disocia ácido clorhídrico, ó

en un compuesto de fórmula general (III)



10.

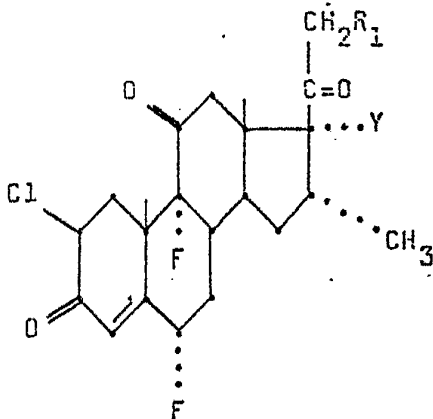
en la que R_1 e Y tienen el significado indicado en la fórmula (I) se deshidrogena el radical 11-hidroxilo al radical 11-oxo, ó

en los compuestos de fórmula general

(IV)



31 ENL. 1929



(IV)

5.

en la que R₁ e Y tienen el significado indicado en la fórmula (I), en forma en sí conocida, se introduce un doble enlace en la posición 1,2 y, si se desea, en los compuestos obtenidos se esterifica los grupos hidroxí libres y/o se esterifica el radical 21-hidroxí y/o los grupos hidroxí esterificados o gterizados se transforman en grupos hidroxí libres.

10.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la adición de cloro al doble enlace 1,2 se efectúa en forma en sí conocida en un disolvente inerte en presencia de un ácido carboxílico.

15.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se clorifica en dioxano en presencia de un ácido carboxílico alifático inferior, tal como ácido propiónico.

20.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque la disociación de hidrógeno clorado de los compuestos 1,2-dicloro se efectúa mediante tratamiento con una base.



5. 5a.- Procedimiento según la reivindicación 4a, caracterizado porque como base se emplea trietilamina, piridina o colidina.
- 6a.- Procedimiento según la reivindicación 1a caracterizado porque la deshidrogenación del radical 11-hidroxi al radical 11-oxo se efectúa mediante trióxido de cromo-piridina.
10. 7a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque el doble enlace en la posición 1,2 de los compuestos de fórmula general IV se introduce en forma en sí conocida mediante deshidrogenación microbiológica o química.
15. 8a.- Procedimiento según la reivindicación 7a, caracterizado porque para la deshidrogenación química se emplean derivados del ácido selenioso.
20. 9a.- Procedimiento según la reivindicación 8a, caracterizado porque se emplea dióxido de selenio.
- 10a.- Procedimiento según la reivindicación 7a, caracterizado porque para la deshidrogenación química se emplea 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.
25. 11a.- Procedimiento según la reivindicación 7a, caracterizado porque para la deshidrogenación microbiológica se emplean cultivos de microorganismos de las clases *Corynebacterium simplex*, *Sap-tomyxa affinis* ó *Didymella lycopersici*.
30. 12a.- Procedimiento según la reivindicación 1a caracterizado porque los compuestos obteni-

367148

dos con grupos hidroxí libres en la posición 17 y 21 se transforman en su 21-monoéster.

5.

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que los compuestos obtenidos con grupos hidroxí libres en la posición 17 y 21 se transforman en su 17,21-diésteres.

10.

14.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque compuestos obtenidos con grupos hidroxí libres en la posición 17 y 21 se transforman en sus 17-monoésteres.

15.

15.- Procedimiento según las reivindicaciones 12-14, caracterizado porque para la esterificación se emplean derivados funcionales reactivos de ácidos de la serie alifática, aromática, cicloalifática, aralifática o alicíclica con 1-18 átomos de carbono.

20.

16.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizada porque se emplean derivados de ácido alifático inferior.

25.

17.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque se emplean derivados del ácido acético.

18.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque se emplean derivados del ácido propiónico.

30.

19.- Procedimiento según las reivindicaciones 12 y 15-18, caracterizado porque la esterificación en la posición 21 se logra por reacción de un anhídrido de ácido en piridina.

20.- Procedimiento según las reivindicaciones



ciones 13^a y 15^a-18^a, caracterizado porque la bis-
-esterificación en la posición 17 y 21 se logra por
reacción de un anhídrido de ácido en presencia de
un ácido fuerte como catalizador.

5.

21^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 14^a-18^a, caracterizado porque primariamente se prepara los 17,21-diésteres y el grupo 21-éster se saponifica mediante tratamiento alcalino débil.

10.

22^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 14^a-18^a, caracterizado porque mediante tratamiento de los compuestos 17,21-dihidroxi con un éster del ácido ortoalcoánico se preparan los 17,21-ortoésteres cíclicos y éstos a continuación se saponifican en la posición 21 mediante tratamiento con un ácido.

15.

23^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque los compuestos 21-hidroxi se eterifican en la posición 21 mediante tratamiento con un derivado funcional reactivo de un alcohol alifático inferior.

20.

24^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque los compuestos 21-hidroxi se transforman en los 21-tetrahidropiranyléteres mediante tratamiento con dihidropirano en presencia de oxiclóruo de fósforo.

25.

31 ENE 1969



25ª.- "Procedimiento para la obtención de esteroides de la serie pregnano", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

5. Esta memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 ENE. 1969

CIBA SOCIETE ANONYME.

GOMEZ
En la Firma de E. Hernández Rúa