

413812

PATENTE DE INVENCION

Case 1726-Spain.

26



413812

F.C. 28-4-75

Int. Cl.: C07J // A61K

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 16,17-ACETALES CICLICOS  
ESTEROIDALES.

*Solicitante:* G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en  
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar 16,17-acetales cíclicos de 6-metil-3-hidrocarbonaceo-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dihidroxipregna-3,5-dien-20-ona.

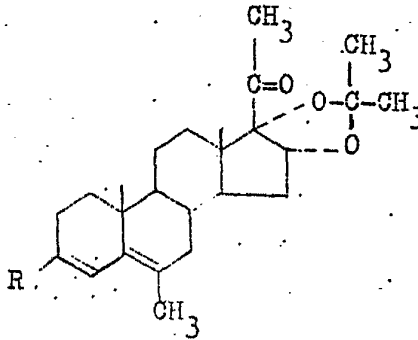
Más particularmente, esta invención se relaciona  
5. con un procedimiento para preparar nuevos compuestos quími-

**POOR  
QUALITY**

413812-2



cos de fórmula:



5.

en la que R es alquilo con hasta 7 átomos de carbono, fenilo, tienilo, tolilo, alcoxifenilo en donde el grupo alcoxi contiene hasta 7 átomos de carbono, o halofenilo, en donde el halógeno tiene un número atómico inferior a 53. Los grupos alquilo inferiores indicados anteriormente, pueden ser ilustrados por metilo, etilo, propilo y butilo. Los grupos alcoxi inferior antes indicados, pueden ser ilustrados por metoxi, etoxi y propoxi. Los grupos halofenilo son fluorfenilo, clorofenilo y bromofenilo. Particularmente preferidos son aquellos compuestos en donde R es aromático o heteroaromático, es decir, cuando R es fenilo, fenilo sustituido o tienilo.

10.

15.

Para preparar los compuestos de la presente invención se calienta, con óxido de aluminio, una solución bencénica de 16,17-acetal de 5 $\alpha$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -trihidroxi-6 $\alpha$ -metilpregna-3,20-diona con acetona, para dar el 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\beta$ -metilpregn-4-eno-3,20-diona con acetona. Generalmente, no es necesario purificar este material.

20.

Solo es suficiente aislar el producto bruto de esteroide el cual se pone en contacto entonces con un derivado organometálico de fórmula R-M en donde R se define como anteriormente y M es litio o Mg-halógeno en donde el halógeno es cloro, bromo o yodo. La reacción tiene lugar en el 3-carbonilo y, como es

25.

el caso en las reacciones de este tipo, se obtiene un aducto

413812 - 3 -



organometálico el cual se descompone entonces del modo usual mediante tratamiento con un ácido, obteniéndose los productos deseados de la presente invención. Para la reacción del derivado organometálico, se pueden utilizar disolventes inertes, en particular éteres; el éter dietílico es el disolvente particularmente preferido, si bien son también adecuados otros éteres alquílicos y tetrahydrofurano. Para el tratamiento del aducto organometálico, se prepara una solución alcohólica de un ácido hidrohálico; el ácido clorhídrico metanólico es particularmente preferido aunque pueden utilizarse también otros alcoholes, tal como etanol o propanol, y otros ácidos, tal como ácido bromhídrico o yodhídrico. En este tratamiento, puede añadirse también agua. El tratamiento de la mezcla con ácido, del modo descrito anteriormente, trae consigo la descomposición del aducto del esteroide y de R-M, y proporciona un 16,17-acetalcíclico de 3,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -trihidroxi-6 $\beta$ -metilpregn-4-en-20-ona 3-R-sustituído, con acetona, que no se aísla como tal pero que se deshidrata fácilmente para dar los compuestos deseados de la presente invención.

Los compuestos obtenidos por la invención son útiles en virtud de sus valiosas propiedades biológicas. Así, por ejemplo, los compuestos constituyen unos agentes anti-inflamatorios.

La actividad anti-inflamatoria de los presentes compuestos, es evidente a partir de los resultados de un ensayo normalizado para esta propiedad, descrito en el párrafo que comienza con la línea 34 en la columna 2 de la Patente USA No. 3.528.966.

Otro hecho que apoya la utilidad anti-inflamatoria de los presentes compuestos, surge de los resultados de un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para inhibir el



- edema inducido en ratas por inyección de carragenina. El procedimiento es una modificación del descrito por Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962). El compuesto se administra subcutáneamente o intragástricamente, disuelto o suspendido en 0,5 ml de cloruro sódico acuoso al 0,85 %, propilenglicol, una mezcla de estos vehículos, o aceite de maíz, a cada una de 10 ratas macho de 100-130 g de peso. Un grupo similar de ratas, a las cuales solamente se ha administrado vehículo, de forma idéntico y simultánea sirve como control.
5. Después de 1 hora exactamente, cada animal se inyecta bajo la superficie plantar de cada pata trasera con 0,1 ml de una solución acuosa al 1 % de carragenina. Un compuesto es considerado como anti-inflamatorio en el caso de que el volumen total medio de las dos patas traseras, del grupo tratado con dicho compuesto, el cual se mide en unidades arbitrarias 5 horas después de la inyección de carragenina, sea significativamente inferior ( $P \leq 0,05$ ) al valor correspondiente (C) para el grupo de control.
10. Otra evidencia más de la utilidad anti-inflamatoria de los presentes compuestos, puede hallarse por los resultados de un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para inhibir el edema inducido en ratas por la inyección de Mycobacterium butyricum. El procedimiento, que es similar al descrito por Pearson et al. en Arthritis Rheumat., 2, 440 (1959), es el siguiente. Ratas macho intactas de la raza Sprague-Dawley, se distribuyen al azar en grupos de 12, sirviendo uno de los grupos para el compuesto que ha de ser ensayado y sirviendo el otro grupo como control. Cada animal se inyecta intradérmicamente (sin anestesia) sobre la base del
15. rabo con 0,6 mg de Mycobacterium butyricum destruido con calor
- 20.
- 25.
- 30.

413812

- 5 -



5. seco, suspendido en 0,5 ml de aceite de parafina conteniendo 2 % de digitonina, tras lo cual se administra intragástrica o subcutáneamente la dosis prescrita de compuesto (inicialmente 5 mg), disuelto o suspendido en un vehículo consistente en 0,2 ml de aceite de maíz o de una mezcla de 20 ml de cloruro sódico acuoso al 0,85 % con una gota de polisorbato 80. Esta administración de compuesto, se repite diariamente durante los siguientes 18 días. El grupo de control se inyecta, idéntica y simultáneamente, pero solo con el vehículo. Al vigésimo
10. día, las ratas son sacrificadas y se mide, en unidades arbitrarias, el volúmen total de cada par de patas traseras. Un compuesto es considerado antiinflamatorio en el caso de que el volúmen medio (T) de la pata trasera, del grupo tratado, sea significativamente inferior ( $P \leq 0,05$ ) al valor correspondiente (C) para el grupo de control.
- 15.

El producto del ejemplo 1B, descrito a continuación, resultó ser antiinflamatorio intragástricamente, en dosis de 5, 5 y 1 mg respectivamente, en los anteriores tres ensayos normalizados.

20. En los siguientes ejemplos, las temperaturas se indican en °C y las cantidades relativas de materiales en partes en peso, a menos que se especifique lo contrario. Las rotaciones específicas se refieren a (a) la línea D de sodio y (b) soluciones clorofórmicas a las temperaturas y concentraciones indicadas.
- 25.

#### EJEMPLO 1A

30. Una mezcla de 10 partes de 16,17-acetal de 5 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,-17 $\alpha$ -trihidroxi-6 $\beta$ -metilpregna-3,20-diona con acetona, 53 partes de óxido de aluminio y 380 partes de benceno, se calienta al punto de ebullición, bajo reflujo, durante 4 horas, tras lo

413812

- 6 -



5. cual se enfría y se filtra. El material separado por filtración se extracta con 200 partes de benceno, se combina el extracto con el filtrado y la solución resultante se separa del disolvente por destilación en vacío. El residuo contiene 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\beta$ -metilpregn-4-eno-3,20-diona con acetona.

EJEMPLO 1B

10. Se mezcla una solución de 10 partes del producto del ejemplo 1A, en 230 partes de éter dietílico anhidro, con una solución de aproximadamente 6 partes de bromuro de fenilmagnesio en 25 partes de éter dietílico. La mezcla resultante se mantiene a temperatura ambiente durante 20 minutos, tras lo cual se introduce una solución de aproximadamente 5 partes de ácido clorhídrico concentrado en 110 partes de metanol, seguido por 50 partes de agua. Los disolventes orgánicos se separan por destilación en vacío y los sólidos cristalinos, de la fase acuosa residual, se separan por filtración, se lavan en el filtro con agua, se secan al aire y se recristalizan en una mezcla de acetato de etilo y metanol, para dar 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metil-3-fenilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que funde a 167-169°C aproximadamente y que tiene una rotación específica de -117,6° a 25°C y una concentración de 1,020 %.

EJEMPLO 2

25. Cuando el 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\beta$ -metilpregn-4-en-3,20-diona con acetona, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1A, se hizo reaccionar, según el procedimiento del ejemplo 1B, con el derivado apropiado de bromuro de magnesio, en lugar del bromuro de fenilmagnesio, se obtuvieron los siguientes compuestos:

30.

413812

- 7 -



- 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metil-3-(2-tienil)pregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que funde a 238-241°C aproximadamente y que tiene una rotación específica de -124,3° a 28°C y una concentración de 0,973 %.
5. 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metil-3-(3-tienil)pregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que muestra una banda de absorción en 1710 cm<sup>-1</sup> en el espectro infrarrojo y un máximo de absorción ultravioleta de 312 nm con una absorbancia del 50 % para una solución en metanol de 1 mg %.
10. 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metil-3-(4-tolil)pregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que funde a 207-212°C aproximadamente y que tiene una rotación específica de -116,1° a 29°C y una concentración de 1,116 %.
15. 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metil-3-(3-tolil)pregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que muestra una banda de absorción a 1710 cm<sup>-1</sup> en el espectro infrarrojo y un máximo de absorción ultravioleta en 297 nm con una absorbancia del 45 % para una solución en metanol de 1 mg %.
20. 16,17-acetal cíclico de 3-(4-fluorofenil)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que funde a 225°C aproximadamente y que tiene una rotación específica de -65,1° a 20°C y una concentración de 0,960 %.
25. 16,17-acetal cíclico de 3-(4-clorofenil)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que funde a 225-228°C aproximadamente y que tiene una rotación específica de -102,9° a 27°C y una concentración de 1,006 %.
30. 16,17-acetal cíclico de 3-(3-bromofenil)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que muestra una banda de absorción en 1710 cm<sup>-1</sup> en el espectro infrarrojo y un máximo de absorción ultravioleta en 287 nm con una



absorbancia del 48 % a una concentración de 1 mg % en metanol.

5. 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3-(4-metoxifenil)-6-metilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que funde a 185-189 $^{\circ}$ C aproximadamente y que tiene una rotación específica de -115,6 $^{\circ}$ , a 29 $^{\circ}$ C, y una concentración de 1,072 %.

10. 16,17-acetal cíclico de 3-(3-etoxifenil)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que muestra una banda de absorción en 1710  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo y un máximo de absorción ultravioleta en 292 nm, con una absorbancia del 50 % a una concentración de 1 mg % en metanol.

15. 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-3,6-dimetilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que funde a 171-175 $^{\circ}$ C aproximadamente y que tiene una rotación específica de -113 $^{\circ}$  a 28 $^{\circ}$ C y una concentración de 1,107 %.

20. 16,17-acetal cíclico de 3-etil-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona, que funde a 139-141 $^{\circ}$ C aproximadamente y que tiene una rotación específica de -111,7 $^{\circ}$  a 28 $^{\circ}$ C y una concentración de 1,025 %.

25. EJEMPLO 3.

- Se repite el procedimiento del ejemplo 1B, empleando 2,3 partes de fenil-litio en lugar de las 5 partes de bromuro de fenilmagnesio. El producto obtenido es 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6-metil-3-fenilpregna-3,5-dien-20-ona con acetona.

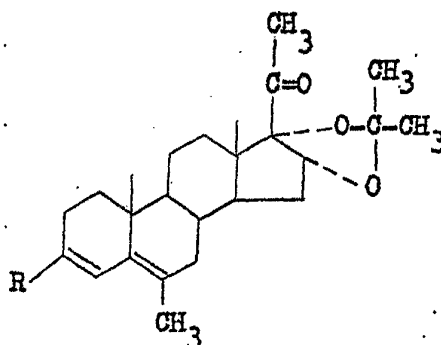
30. N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el No. de Ser. 245.253 de 18 de abril de 1.972, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 16,17-ACETALES CICLICOS ESTEROIDALES; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1.- Procedimiento para preparar 16,17-acetales cíclicos esteroídales, de fórmula:



en la que R es alquilo con hasta 7 átomos de carbono, fenilo, tienilo, tolilo, alcoxifenilo en donde el grupo alcoxi contiene hasta 7 átomos de carbono, o halofenilo en donde el halógeno tiene un número atómico inferior a 53; caracterizado porque comprende poner en contacto 16,17-acetal cíclico de 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\beta$ -metilpregn-4-en-3,20-diona con acetona, con un derivado organometálico de fórmula R-M, en la que R se define como anteriormente y M es litio o Mg-halógeno.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado organometálico de fórmula R-M, se hace reaccionar uno elegido del grupo consistente en fenil-M en donde M es litio o Mg-halógeno, bromuro de fenilmagnesio, bromuro de 4-tolilmagnesio, bromuro de 2-tienilmagnesio y bro-
- 25.

Mf

413812

- 10 -



muro de etilmagnesio.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque cuando se hace reaccionar bromuro de fenilmagnesio, como derivado organometálico, se efectúa a continuación un tratamiento con ácido clorhídrico metanólico.

5.

4.- Procedimiento para preparar 16,17-acetales cíclicos esteroïdales, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid,

26 JUN. 1973

G.D. SEARLE & CO.

J. GOMEZ ACEBO Y MUDEY  
Firmado L. Gola Ferozadas

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Gomez Acebo y Mudey', written over the typed name and company information.

Handwritten initials 'G/A' in the bottom left corner of the page.