

DEL CIA: 0275//A61K 3

371A

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 4-8051/+b.

*Memoria Descriptiva*

489

*sobre:*

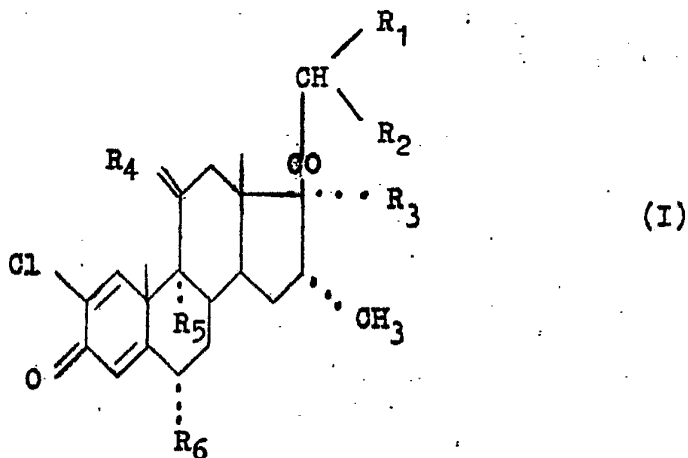
Procedimiento para la obtención de nuevos pregnan-  
21-aldehídos y sus derivados.

=====

*Solicitante:* CIBA-GEIGY, A.G., entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a un pro  
cedimiento para la obtención de nuevos pregnan-2-al  
dehídos y sus derivados de fórmula general (I)



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un grupo oxo o, en cada caso un grupo hidroxil libre, esterizado o eterado,  $R_3$  significa un grupo hidroxil libre o esterizado,  $R_4$  significa un grupo oxo o un grupo hidroxil en posición  $\beta$  junto con un átomo de hidrógeno y uno de los restos  $R_5$  y  $R_6$  significa un átomo de fluor y el otro hidrógeno o un átomo de fluor,

15

Los mencionados grupos hidroxil esterizado 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, del ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, de los ácidos butíricos, ácidos valerianicos, tales como el ácido n-valerianico, o del ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético, del ácido caprónico, tal como del ácido  $\beta$ -trimetil-propiónico o ácido dietilacético, de los ácidos cenántico, caprílico, pelargónico, caprílico, de los ácidos undecílicos, por ejemplo, del ácido undecilénico, de los ácidos laurínico, miristínico, palmitínico o estearínico, por ejemplo, del ácido oléico, o de un ácido ciclopropano-, -butano-, -pentano- y -hexanocarboxílico, por ejemplo, ácido ciclopropilcarboxílico, ácido ciclobutilmetanocarboxílico, ci-

20

25

30

5 clopenteletanocarboxílico, ácido ciclohexiletanocarboxílico, de los ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenil-acético ó -propiónico, del ácido benzoico, de los ácidos fenoxialcánicos, tales como del ácido fenoxiacético, ácidos dicarboxílicos, tales como ácido succínico, ácido ftálico, ácido quino-  
 15 línico, del ácido furan-2-carboxílico, del ácido 5-terc.butil-furan-2-carboxílico, ácido 5-bromofuran-2-carboxílico, del ácido nicotínico ó del ácido isonicotínico.

10 En la fórmula de arriba significan R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, además de un grupo oxo, especialmente grupos hidroxil que están esterizados con ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo, ácido fórmico, en primer lugar con ácidos alcanoinferior-carboxílico, tal como ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico, ó ácidos halógeno-alcanocarboxílicos, tales  
 15 como ácido cloroacético o trifluoroacético y R<sub>3</sub> es, especialmente, un grupo hidroxil libre o un grupo hidroxil esterizado con un ácido alcanocarboxílico, tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido n-valeriánico o un ácido cicloalcanoo cicloalcano-alcano inferior-carboxílico, tal como ácido ciclopropano-carboxílico o ácido ciclopentilmetanocarboxílico.

20 Como grupos hidroxil esterados son de mencionar especialmente aquellos que se derivan de alcoholes con 1 - 8 átomos de carbono, tales como alcanoles alifáticos inferiores, alcohol etílico, alcohol metílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, los alcoholes butílico o amílico, o de alcoholes aralifáticos, especialmente de alcoholes monocíclicos arilalifáticos inferiores, tales como alcohol bencílico, o de alcoholes heterocíclicos, tales como α-tetrahidropirazol ó -furanol. Son de mencionar especialmente también los éteres  
 25  
 30 cíclicos que se derivan de alcoholes polivalentes, por

ejemplo, de etilenglicol, de los propilenglicoles o butilenglicoles.

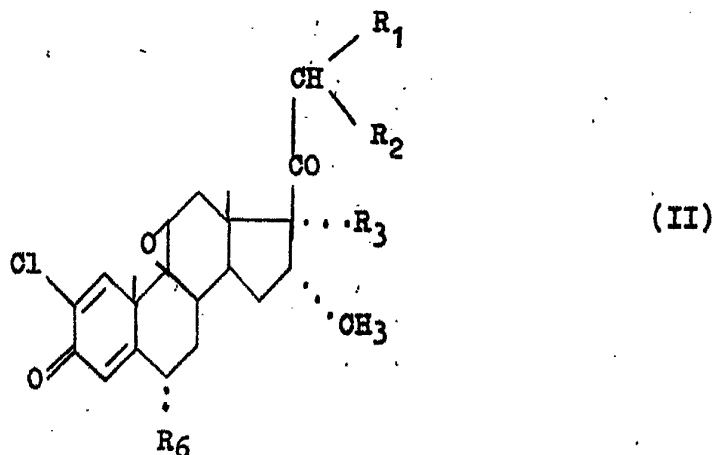
Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, Muestran en especial un efecto antiinflamatorio, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en la rata. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto como agentes antiinflamatorios. También son valiosos productos intermedios para la obtención de otros compuestos de pregnano, especialmente de aquellos con efecto farmacológico.

Son de destacar especialmente los compuestos de la fórmula de arriba en la que  $R_1$  y  $R_2$ , en cada caso, significan un grupo hidroxilo libre, esterizado o eterado, o un grupo hidroxilo libre o un grupo hidroxilo eterado ó  $R_1$  junto con  $R_2$  significa un grupo oxo, derivándose los grupos hidroxilo eterados de alcanoles con 1 - 3 átomos de carbono y el grupo hidroxilo esterizado es, especialmente, uno esterizado con un ácido alcano inferior-carboxílico y  $R_3$  significa un grupo hidroxilo libre o un grupo hidroxilo esterizado con un ácido alcano inferior carboxílico,  $R_4$  significa un grupo hidroxilo libre en posición  $\beta$  junto con un átomo de hidrógeno ó un grupo oxo, y  $R_5$  y  $R_6$ , en cada caso, representan un átomo de fluor, especialmente el 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxilo-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno que, por ejemplo, en el ensayo de granuloma de cuerpo extraño en la rata masculina en una dosis de 0,03 mg/kg, administrada subcutáneamente, o en una dosis de 0,01 mg/kg, aplicada localmente, muestra un destacado efecto antiinflamatorio.

Los nuevos compuestos se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden obtener si en un compuesto de fó

mula

5



10

15

20

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$  tienen el significado arriba indicado, el grupo  $9\beta, 11\beta$ -epoxi con ácido fluorhídrico o compuestos cededores de ácido fluorhídrico, se disocia, y, si se desea, los compuestos obtenidos de fórmula (I), en la que  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un grupo oxo o como mínimo uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  significa un grupo hidróxi libre, se trata con agentes esterizadores o eterizadores, ó los compuestos obtenidos, de fórmula (I), donde como mínimo uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  significa un grupo hidróxi esterizado o eterizado, se trata con medios hidrolizantes, o en los compuestos obtenidos, donde  $R_4$  significa un grupo hidróxi libre, éste se oxida al grupo oxo.

25

30

Para la disociación del grupo  $9\beta, 11\beta$ -epoxi se procede en forma en si conocida. Se emplea ácido fluorhídrico anhidro, en caso dado en un disolvente indiferente, tal como cloroformo, tetrahidrofurano, o, especialmente, dimetilformamida, ó también ácido fluorhídrico acuoso. También se pueden emplear compuestos que ceden ácido fluorhídrico, tales como, por ejemplo, las sales de este ácido con una base orgánica terciaria, tal como, por ejemplo, piridina o derivados del

ácido fluorhídrico. Un procedimiento especialmente favorable se describe en la patente US 3.211.758, según la cual el ácido fluorhídrico se emplea en forma de un producto de adición con un ácido carbamínico o ácido tiocarbamínico, o especialmente, con úrea.

Los productos finales se obtienen en distintas formas según las condiciones de aislamiento. Así se precipitan los aldehidos formados de alcoholes anhidro en la mayoría de los casos en forma de sus hemiacetales. De los disolventes libres de hidroxilo se forman en presencia de agua los compuestos 21,21-dihidroxi correspondientes a los andehidos, que en la mayoría de los casos ya al reposar sobre pentóxido de fósforo pierden agua y, bajo coloreamiento en amarillo se transforman en los aldehidos libres.

Por reacción con agentes de acilación, tales como haluros o anhídridos de ácido carboxílico, por ejemplo, anhídrido de ácido acético, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, ó de un ácido sulfónico orgánico, tal como ácido p-toluenosulfónico, o de una base terciaria, tal como piridina, se obtienen los 21,21-diacalésteres tanto de los aldehidos libres como también de sus hemiacetales o de los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi.

Si sobre los aldehidos libres, sus hemiacetales o los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi de fórmula (I) se dejan actuar alcoholes en presencia de un catalizador ácido se obtienen los diacetales correspondientes. La correspondiente reacción con alcoholes polivalentes conduce a los acetales cíclicos mencionados al principio. Para la formación del acetal, los aldehidos libres, sus hemiacetales o los co-

correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi se pueden reaccionar también con los ésteres del ácido ortofórmico de los alcoholes correspondientes.

5 Si se desea, los diacetatos mencionados y los acetales, se pueden transformar por saponificación ácida o alcalina en los aldehidos libres, o bien en los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi.

10 Los compuestos de la fórmula II de arriba, a emplear como productos de partida, son conocidos o se pueden obtener en forma en si conocida. En especial, el grupo aldehido en los compuestos que corresponden a aquellos de la fórmula II, pero que sin embargo en la posición 21 no llevan ningún grupo aldehido, se pueden obtener por oxidación, por ejemplo, con cobre-(II) y el grupo aldehido obtenido transformar en los acetales, hemiacetales o acilatos.

15 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

20 La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para su aplicación en la medicina humana y veterinaria, que contienen las sustancias farmacológicamente activas arriba descritas de la presente invención como sustancias activas junto con un excipiente farmacéutico. Como excipientes se emplean sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para aplicación enteral, por ejemplo, oral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellas sustancias que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilen-

25

30

glicoles, vaselina, colestestina y otros excipientes medicina-  
les conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presen-  
tar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, gráneas ó  
cápsulas, o en forma líquida o semilíquida como soluciones,  
5 suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado  
éstos estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales  
como agentes de conservación, estabilización, humectación o  
emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones.  
Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente  
10 valiosas. Los nuevos compuestos pueden servir también como  
productos de partida para la obtención de otros valiosos com-  
puestos.

Los compuestos de la presente invención se pueden  
emplear también como aditivos a los piensos.

15 La invención se describe con más detalle en el ejem-  
plo siguiente. Las temperaturas se indican en grados centi-  
grados.

Ejemplo 1

20 0,441 g de hidrato de 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ -  
fluor-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadi-  
no se hace reaccionar en un recipiente de polietileno, bajo  
agitación, durante 40 horas a 0-3° con 9,0 cc de producto de  
adición de úrea-ácido fluorhídrico, conteniendo aproximadamen-  
te 0,4 moles de ácido fluorhídrico. El preparado se vierte  
25 a continuación sobre 100 g de hielo y 15 cc de amoníaco con-  
centrado y con ácido acético glacial se ajusta a un pH de 7.  
Después de reposar durante la noche se recoge la sustancia  
precipitada en un filtro de vacío, se lava con agua, se di-  
suelve en 16 cc de acetona y el producto en bruto se purifi-  
30 ca mediante cromatografía preparativa de capa delgada sobre 4

placas de 1 m de longitud, recubiertas de gel de sílice PF 254 de 1,5 mm de espesor. La zona principal absorbente de rayos ultravioleta se expulsa y se eluye con éster acético húmedo, a continuación se concentra el eluado, el éster acético residual se retira mediante repetidas adiciones de acetona y separación por destilación y el residuo, finalmente, se cristaliza en acetona-agua (aproximadamente 1:4). Se obtienen 0,196 g de hidrato del 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno como agujas enmarañadas del p.f. 142 - 146°.

El producto de partida empleado en este ejemplo se obtiene de la manera siguiente:

Una suspensión de 1,063 g de 2-cloro-3,20-dioxo-6 $\alpha$ -fluor-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno en 25 cc de metanol se mezclan con 25 cc de una solución 0,02 molar de monohidrato de acetato de Cu(II) en metanol y bajo agitación continua se introduce oxígeno durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregan entonces 10 cc de una solución preparada independientemente de 0,125 g de ácido etilendiaminotetraacético en 12,5 cc de agua y 0,875 cc de lejía sódica 1-n, y todo ello se concentra por evaporación en vacío a la trompa de agua a unos 10 cc. Se agregan entonces 15 cc de agua y nuevamente se concentra por evaporación en vacío con lo que el aldehído formado se separa como resina. Disolviendo y precipitando en producto en bruto en acetona-agua se obtienen 0,825 g de hidrato del 2-cloro-3,20-,21-trioxo-6 $\alpha$ -fluor-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno en forma de cristales prácticamente incoloros del p.f. 152 - 159°.

Disolviendo y precipitando el hidrato anteriormente

descrito en metanol, bajo adición de cloruro metilénico como agente deshidratador, y evaporación en vacío se obtiene el 21-metilhemiacetal del 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno.

5

Tratando el hidrato del 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno obtenido según las indicaciones de arriba, a temperatura ambiente durante 120 horas con ácido clorhídrico 1-n en metanol anhidro se obtiene después de extraer la mezcla de reacción diluida con agua mediante cloruro metilénico, evaporación del extracto secado y purificación del residuo mediante cromatografía preparativa de capa delgada en gel de sílice, empleando cloroformo-metanol (97:3) como eluyente, el 21,21-dimetil-acetal del 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno.

10

15

Mediante reacción del hidrato arriba mencionado del 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno durante 90 horas con una solución 5-molar de anhídrido acético en ácido acético glacial a 80 - 85 $^{\circ}$ , ulterior eliminación de los excesos de reactivo por separación por destilación de tolueno en vacío y cromatografía del producto en bruto en gel de sílice, empleando cloroformo como eluyente, se obtiene el 21,21-diacetato del 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno.

20

25

En forma análoga a este ejemplo se pueden obtener por ejemplo, el 2-cloro-3,11,20,21-tetraoxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-17 $\alpha$ -hidroxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno y el 2-cloro-3,20,21-trioxo-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propionoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno, especialmente como sus hidratos. En forma correspondien-

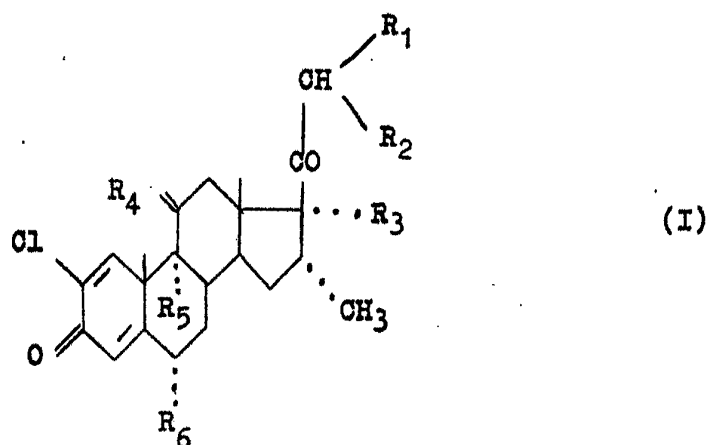
30

te se puede obtener también el 2-cloro-3,20,21-trioxo-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno en forma del 21-metilhemiacetal del doble punto de fusión 140-142 $^{\circ}$  y 208-250 $^{\circ}$ . Su forma no hidrolizada es una sustancia amarilla que tiende a la polimerización.

- N O T A -

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 corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, el 3 de marzo de 1972, bajo el número 3134/72, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 NUEVOS PREGNAN-21-ALDEHIDOS Y SUS DERIVADOS; caracterizándose por lo siguiente:

1 $^{\circ}$ .- Procedimiento para la obtención de nuevos pregnan-21-aldehidos y sus derivados de fórmula



10

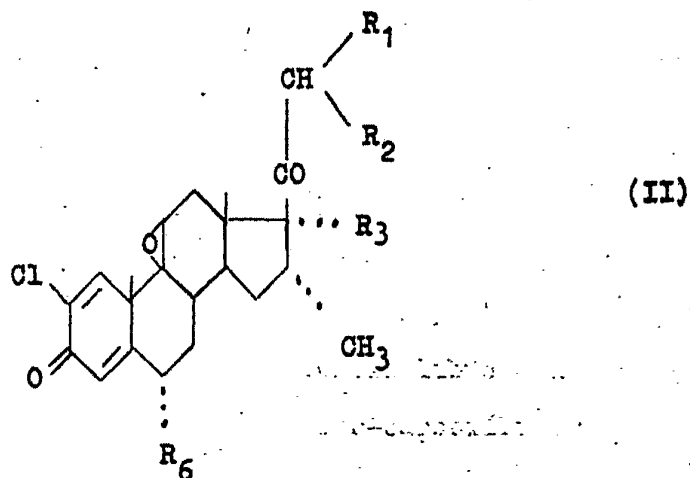
15

20

25

30

en la que  $R_1$  y  $R_2$  juntos significan un grupo oxo ó, en cada caso, un grupo hidroxil libre, esterizado o eterado,  $R_3$  significa un grupo hidroxil libre o esterizado,  $R_4$  significa un grupo oxo o un grupo hidroxil en posición  $\beta$  junto con un átomo de hidrógeno y uno de los restos  $R_5$  y  $R_6$  significa un átomo de fluor y el otro hidrógeno o un átomo de fluor, caracterizado porque en un compuesto de fórmula



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$  tienen el significado arriba indicado, el grupo  $9\beta, 11\beta$ -epoxi se disocia con ácido fluorhídrico o compuestos disociadores de ácido fluorhídrico, y si se desea, los compuestos obtenidos de fórmula (I), donde  $R_1$  y  $R_2$  juntos forman un grupo oxo o como mínimo uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  significa un grupo hidroxil libre, se trata con agentes esterizantes o eterantes, o los compuestos obtenidos de fórmula (I), donde como mínimo uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$  significa un grupo hidroxil esterizado o eterado, se trata con medios hidrolizantes, o en los compuestos obtenidos, donde  $R_4$  significa un grupo hidroxil libre, éste se oxida al grupo oxo.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean productos de partida donde  $R_1$

y R<sub>2</sub> juntos forman un grupo oxo o, cada uno, significa un grupo hidroxil libre o esterado con un ácido carboxílico alifático inferior o con un alcohol con 1 - 8 átomos de carbono y R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado indicado.

5 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se emplean productos de partida en los que R<sub>3</sub> significa un grupo hidroxil libre o un grupo hidroxil esterizado con un ácido alcano inferior-carboxílico o un ácido cicloalcano- ó cicloalcano-alcano inferior-carboxílico y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado antes indicado.

10 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se emplean productos de partida, donde R<sub>3</sub> significa un grupo hidroxil libre o un hidroxil esterizado con un ácido alcano inferior-carboxílico y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> tienen el significado indicado.

15 5<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevos pregnan-21-aldehídos y sus derivados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 16 JUL 1975  
CIBA-GEIGY, A.G. 975

J. GÓMEZ ACEBO Y ROUET  
F. de Firmados L. García Fernández

