

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	439949		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			1 AGO. 1975		

RAN 4104/115-003

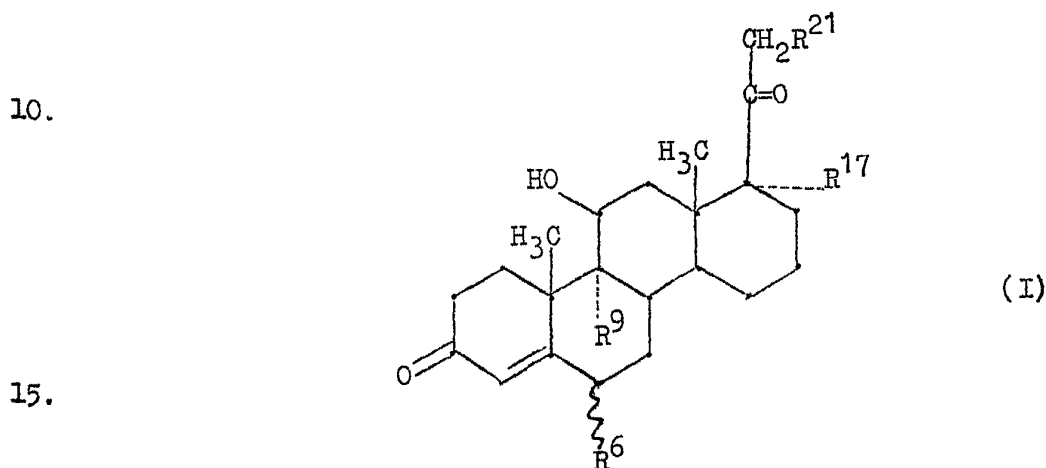
PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:			92 PAIS		
81 NUMERO			93 FECHA		
4666/72			29-3-72		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL		62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07J/AG1K		Española nº 413.083
64 TITULO DE LA INVENCION					
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES DE LA SERIE DEL PREGNANO"					
71 SOLICITANTE (S)					
F. HOFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.					
DOMICILIO DEL SOLICITANTE					
BASILEA (Suiza)					
72 INVENTOR (ES)					
Andor Fürst, Leo Alig y Marcel Müller.					
73 TITULAR (ES)					
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A.					
74 REPRESENTANTE					
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.					

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El presente invento se refiere a nuevos esteroides de la serie pregnánica. Más concretamente, el invento se refiere a D-homosteroides de la serie pregnánica y a un procedimiento para su preparación.

Los D-homosteroides proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



en la que

R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o el grupo metílico,

20. R^9 representa un átomo de cloro o bromo y R^{17} y R^{21} representan cada uno, independientemente, un grupo hidroxílico o aciloxílico, y sus derivados 1,2-dehidro.

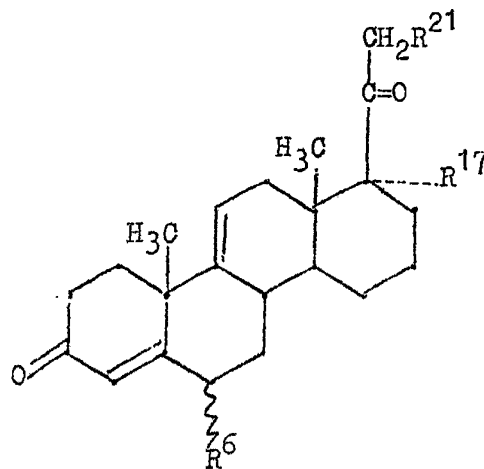
25. Los grupos aciloxílicos antes citados se derivan, preferentemente, de los ácidos carboxílicos alifáticos o cicloalifáticos, saturados o insaturados, aralifáticos o aromáticos, con 20 átomos de carbono a lo sumo y preferentemente 12 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de tales ácidos son: el ácido fórmico, el ácido acético, el

5. ácido pivalico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caprónico, el ácido enántico, el ácido oleico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido suscit - nico, el ácido malónico, el ácido fumárico, el ácido cítrico, el ácido ciclohexilpropiónico, el ácido fenilacético y el ácido benzoico.

10. Un grupo preferido de los compuestos de la fórmula I lo componen aquellos en los que R^6 representa un átomo de hidrógeno o de flúor y R^{17} y R^{21} representan un grupo hidroxílico o alcanciloxílico de C_{1-6} . Se prefieren especialmente los derivados 1,2-dehidro. De los compuestos sustituidos en la posición 6 se prefieren los isómeros α .

15. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los D-homoesteroides antes citados (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus derivados 1,2-dehidro) se preparan : adicionando ácido hipocloroso o hipobromoso al enlace doble 9,11 de un D-homoesteroide de la fórmula general

20.



25.

(IV)

o de un derivado 1,2-dehidro respectivo.

- Para llevar a cabo el procedimiento, se disuelve, de conveniencia, un D-homocesteroide de la fórmula IV o un derivado 1,2-dehidro respectivo en un disolvente apropiado (por ejemplo, un éter, como el tetrahidrofurano o el dioxano, un hidrocarburo clorado, como el cloruro de metileno o el cloroformo, o una cetona, como la acetona) y se hace reaccionar con ácido hipocloroso o hipobromoso. De conveniencia, el ácido hipocloroso o hipobromoso se crea en la propia mezcla reaccional; por ejemplo a partir de N-bromo o N-cloro-amidas o -imidias, como la N-clorosuccinimida o la N-bromoacetamida, y un ácido fuerte, de preferencia el ácido perclórico.
- 5.
- 10.

- Las materias de partida utilizadas en el procedimiento precedente pueden, siempre que no sean conocidas o no se describan a continuación, prepararse de manera análoga a los métodos conocidos o que a continuación se describen.
- 15.

- Los D-homocosteroides proporcionados por este invento (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus derivados 1,2-dehidro) poseen actividad endocrina, y en particular antiinflamatoria.
- 20.

- Los D-homocosteroides proporcionados por el presente invento pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo/compatible. Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apto para administración enteral, percutánea o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga,
- 25.

- lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilonglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas),
5. en forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). En caso necesario las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes, como agentes conservadores, estabilizadores, humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 10.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el invento

15.

EJEMPLO 1

- Se disuelven en 53 cc de dioxano 1,25 g de D-homo-21-acetoxi-17 α -hidroxi-pregna-4,9(11)-dien-3,20-diona, se mezcla la solución con 10,5 cc de agua, 865 mg de N-bromoacetamida y 5,5 cc de ácido perclórico al 10% y se
20. agita por 15 minutos a la temperatura del ambiente. Luego se añaden 4,5 g de sulfito sódico y 90 cc de agua. Después de breve agitación, se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se lavan los extractos con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. Se obtiene D-homo-21-acetoxi-
25. -11 β ,17 α -dihidroxi-9 α -bromo-pregna-4-en-3,20-diona casi pura según la cromatografía de capa delgada.

El material de partida puede prepararse como sigue :

Se deshidrata con cloruro de metansulfonilo ace-

- tato de D-homohidroocortisona, en dimetilformamida, en presencia de piridina y a temperatura elevada. Se obtiene D-homo-21-acetoxi-17 α Alfa-hidroxi-pregna-4,9-(11)-dien-3,20-diona, de punto de fusión 238-240°C; $[\alpha]_D = + 71^\circ$ (c = 0,104 en dioxanc); $\epsilonpsilon_{239} = 16,750$.
- 5.

EJEMPLO 2

- De manera análoga a la del ejemplo 1 se obtienen, a partir de D-homo-21-acetoxi-17 α Alfa-hidroxi-pregna-1,4,9,(11)-trien-3,20-diona, [punto de fusión 188-190°C; $[\alpha]_D = -1^\circ$ (c = 0,084 en dioxano); $\epsilonpsilon_{238} = 16,700$], la D-homo-21-acetoxi-11beta,17 α Alfa-dihidroxi-9alfa-bromo-pregna-1,4-dien-3,20-diona.
- 10.

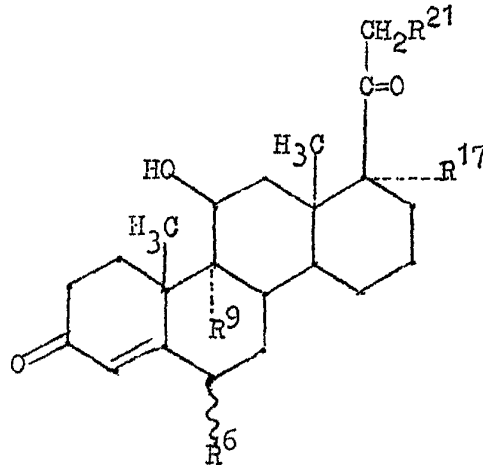
- El material de partida se obtiene del D-homoprednisolona-21-acetato de manera análoga a la descrita en el segundo párrafo del ejemplo 1.
- 15.

REIVINDICACIONES

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 413,083 de fecha 28 de mayo de 1973, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 4666/72 del 29 de marzo de 1972.
- 20.

- 1.- Un procedimiento para la preparación de D-homocosteroides de la serie del pregnano de la fórmula general
- 25.

5.



(I)

en la que

10.

R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o el grupo metílico,

R^9 representa un átomo de cloro o bromo,

y

R^{17} y R^{21} representa cada uno, independientemente, un

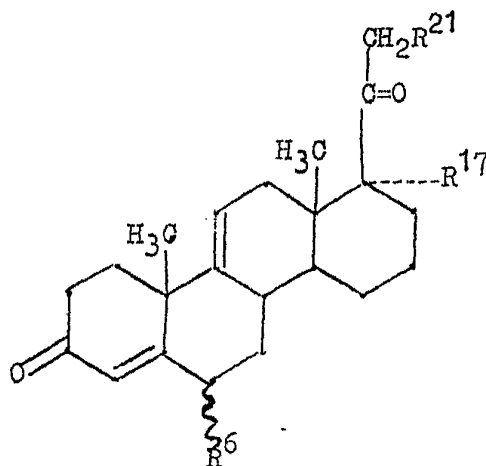
15.

grupo hidroxílico o aciloxílico,

y sus derivados 1,2-dehidro,

caracterizado porque comprende adicionar ácido hipocloroso o hipobromoso al enlace doble 9,11 de un D-homoesteroide de la fórmula general

20.



25.

(IV)

o de un derivado 1,2-dehidro respectivo.

5. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma de realización preferente resulta un compuesto de la fórmula I, expuesto en la reivindicación 1, o un derivado de 1,2-dehidro respectivo, en la que R^6 representa un átomo de hidrógeno o de flúor y R^{17} y R^{21} representan un grupo hidroxílico o alcoiloalcoxílico de C_{1-6} .

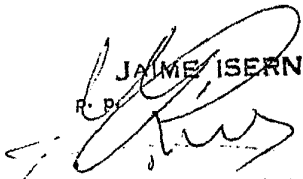
10. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización la reacción de adición se lleva a cabo en un disolvente y el ácido hipocloroso o hipobromoso se forma in situ en la mezcla reaccional, preferentemente a partir de una N-cloro ó N-bromo-amida o imida y un ácido fuerte.

15. 4.- Un procedimiento para la preparación de D-ho_omoesteroides de la serie de pregnano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria respectiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20. Madrid, a 15 Agosto 1975

p.a.


JAIME ISERN
R. P.
Firmado: JOSE L. MORA

MLA.

