



RAN 4104/115-000
PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---------|---|----------|
| (19) ES | (11) NUMERO 439959 | (10) A 1 |
| | (21) FECHA DE PRESENTACION 1 AGO. 1975 | |

| | | |
|--|-----------------------|--------------------|
| (30) PRIORIDADES (31) NUMERO 4666/72 | (32) FECHA 29-3-72 | (33) PAIS SUIZA |
|--|-----------------------|--------------------|

| | | |
|--------------------------|--|---|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Española nº 413.083 |
|--------------------------|--|---|

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES DE LA SERIE DEL PREGNANO"

(71) SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)
Andor Furst, Leo Alig y Marcel Müller.

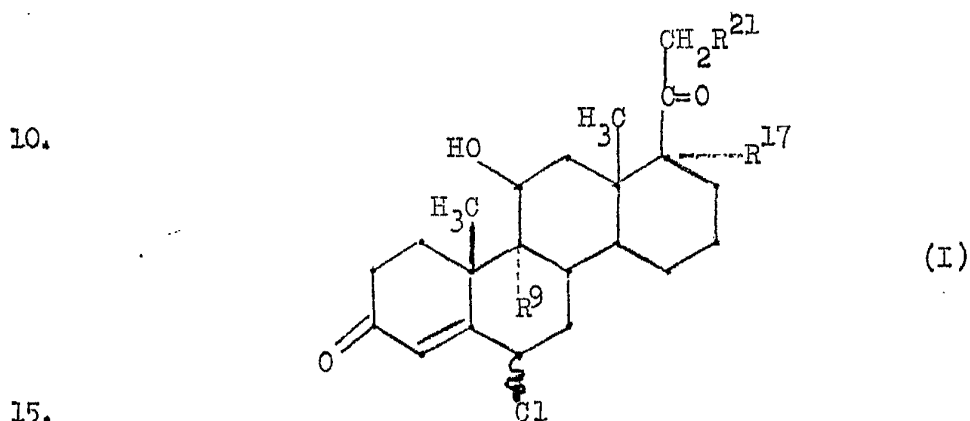
(73) TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

(74) REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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



en la que

R^9 representa un átomo de hidrógeno, fluor, cloro o bromo y

R^{17} y R^{21} representan cada uno, independientemente, un grupo hidroxílico o aciloxílico.

20.

Los grupos aciloxílicos antes citados se derivan, preferentemente, de los ácidos carboxílicos alifáticos o cicloalifáticos, saturados o insaturados, o 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 ácido piválico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caprónico, el ácido enántico, el ácido oleico, el ácido palmítico, el ácido esteárico y el ácido succínico,

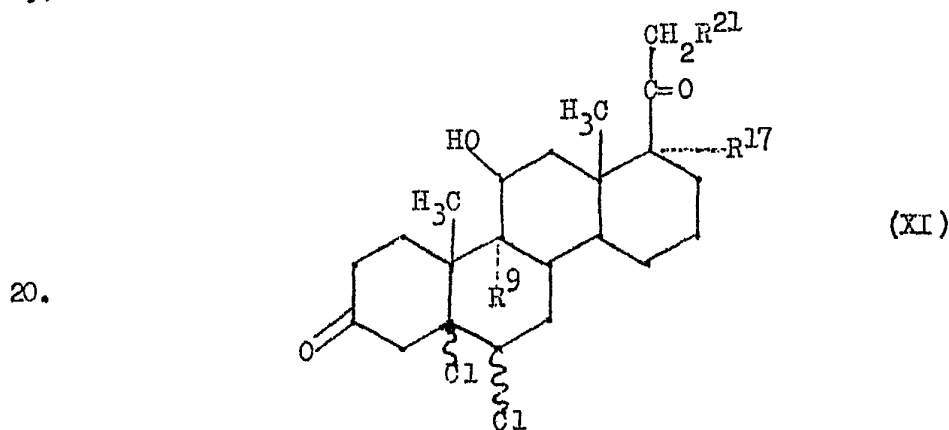
25.

el ácido malónico, el ácido fumárico, el ácido cítrico, el ácido ciclohexilpropiónico, el ácido fenilacético y el ácido benzoico.

5. Un grupo preferido de los compuestos de la fórmula I lo componen aquellos en los que R^9 representa un átomo de hidrógeno o de fluor y R^{17} y R^{21} representan un grupo hidroxílico o alcaniloxílico de C_{1-6} . De los compuestos substituidos en la posición 6 se prefieren los isómeros β alfa.

10. 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:

15. deshidrohalogenado un D-homoesteroide de la fórmula general



25. La deshidrohalogenación de un D-homosteroides de la fórmula XI puede llevarse a cabo utilizando una base (por ejemplo, una base orgánica como la piridina).

Las materias de partida utilizadas en el procedimiento precedente pueden, siempre que no sean conocidas p no se describan a continuación, prepararse de manera

análoga a los métodos conocidos o que a continuación se describen.

5. Los D-homoesteroides 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.

10. Los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico 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, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco,
15. aceites vegetales polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), en forma semisólida (por ejemplo, de pomadas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones).
20. 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
25. terapéutica.

El ejemplo que sigue ilustra el procedimiento proporcionado por el invento.

EJEMPLO

Se calienta en reflujo, durante 30 minutos, una

mezcla de 1,0 g de 5alfa,6alfa-dicloro-21-acetoxi-11beta-17aalfa-dihidroxi-D-homo-pregnan-3,20-diona, 1,0 g de acetato sódico anhidro y 40 cc de etanol al 95%. Luego se vierte la mezcla reaccional en 250 cc de agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Se lava el extracto con agua, se seca y se evapora. Se recristaliza el residuo en acetona hexano, lo que da 21-acetoxi-6beta-cloro-11beta,17aalfa-di-hidroxi-D-homo-pregn-4-en-3,20-diona pura.

5. El material de partida puede prepararse como sigue:

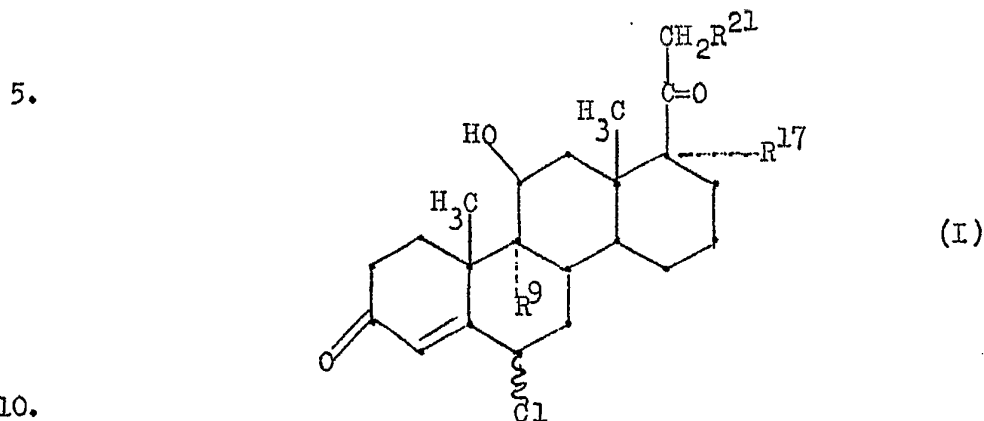
10. Se hace reaccionar 21-acetoxi-11beta-17aalfa-dihidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico en benceno para obtener el 3-monocetal. Se disuelve el cetal en cloroformo y se trata la solución con 1,05 cloro equivalentes a 0°C. Se deja que la mezcla reaccional alcance la temperatura ambiente mientras que se hace pasar nitrógeno a través de la solución. Se evapora la solución después del lavado y secado y se deja reposar el residuo con acetona 2 N durante 5 horas a la temperatura ambiente. La elaboración usual proporciona el compuesto deseado.

= . =

N O T A

25. 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.

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

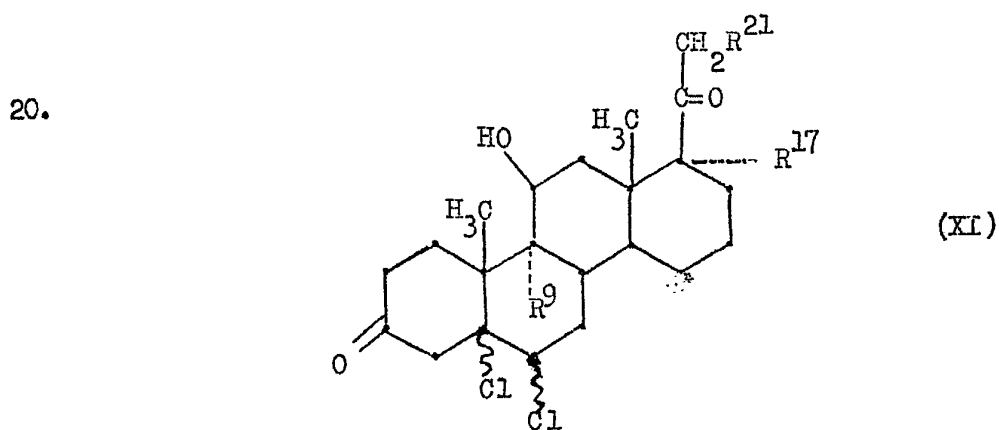


en la que

R^9 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo y

R^{17} y R^{21} representan cada uno, independientemente, un grupo hidroxílico o aciloxílico, caracterizado porque comprende deshidroclorar un D-homosteroide de la fórmula general.

15.



2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma de realización preferente resulta un compuesto de la fórmula I, ex-

puesto en la reivindicación 1, en la que R⁹ representan un átomo de hidrógeno o de flúor y R¹⁷ y R²¹ representan un grupo hidroxílico o alcanciloxílico de C₁₋₆.

5. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización la reacción de deshidrocloración se lleva a cabo por tratamiento del compuesto de la fórmula XI con una base, preferentemente orgánica del tipo piridina.

10. 4. Un procedimiento para la preparación de D-homosteroides de la serie del pregnano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 7 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 do Agosto de 1.975

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORA