



23 FEB. 1978

ES

NUMERO
452574

A 1

CONCEDIDA

(RAN 4104/142-000)

PATENTE DE INVENCION

FECHA DE PRESENTACION

21 OCT. 1976

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13665/75	22 Octubre 1975	Suiza
9762/76	30 Julio 1976	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J/A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Leo Alig - Marcel Müller - Andor Fürst - Klaus Kieslich -
Ulrich Kerb - Rudolf Wiechert.

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR
QUALITY

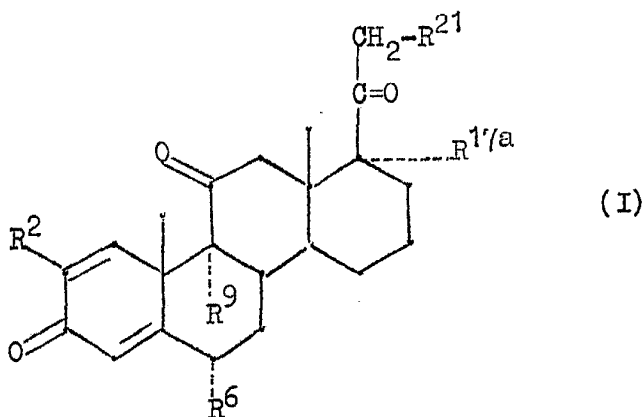
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a esteroides. Más concretamente el invento se refiere a D-homosteroides, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

5.

Los D-homosteroides proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general siguiente :

10.



15.

en donde

R^2 representa un átomo de hidrógeno o de cloro;

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

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

20.

R^{17a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico o aciloxílico y

R^{21} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo aciloxílico, un radical de sulfato o fosfato o el radical de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico, que puede adoptar forma de una sal acuosa soluble.

25.

Tal como se utiliza en esta descripción por "halógeno" se entiende flúor, cloro, bromo o yodo. Un grupo

5. aciloxílico puede derivarse de un ácido monocarboxílico saturado o insaturado alifático, un ácido monocarboxílico aralifático o aromático que contenga de preferencia hasta 15 átomos de carbono. Ejemplos de estos ácidos son el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido pivalico, el ácido undecilénico, el ácido oleico, el ácido ciclopentilpropiónico, el ácido ciclohexilpropiónico, el ácido fenilacético y el ácido benzoico. Los grupos aciloxílicos especialmente preferidos son los grupos alcanoiloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono. Un radical de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico puede derivarse, por ejemplo, del ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, de preferencia del ácido succínico. Ejemplos de sales acuosolubles de estos radicales ácidos son fundamentalmente las sales de metal alcalino (por ejemplo las sales sódicas o potásicas) y las sales amónicas.
- 10.
- 15.

20. Una clase preferida de D-homosteroides de la fórmula I comprende aquellos en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, R^9 representa un átomo de hidrógeno o de flúor; R^{17a} representa un grupo hidroxílico o un grupo alcanoiloxílico conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono y R^{21} representa un átomo de halógeno o un grupo alcanoiloxílico conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono.

25. Ejemplos de D-homosteroides de la fórmula I son los 21-ésteres y, opcionalmente, los 17a-ésteres de los D-homosteroides siguientes, con ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido succínico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico o sus sales sódica, po -

tásica o amónica son:

- 6alfa-cloro-17a, 21-dihidroxi-D-homopregna-1,4-
-dien-3,11,20-triona,
- 6alfa-fluoro-17a, 21-dihidroxi-D-homopregna-1,4-
5. -dien-3,11,20-triona,
- 17a, 21-dihidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-1,4-
-dien-3,11,20-triona,
- 6alfa-cloro-8-fluoro-17a, 21-dihidroxi-D-homo-
pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
10. 6alfa,9-difluoro-17a, 21-dihidroxi-D-homopregna-
-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 9-fluoro-17a, 21-dihidroxi-6alfa-metil-D-homopreg-
na-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 9-cloro-17a, 21-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-
15. -3,11,20-triona,
- 9-bromo-17a, 21-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-
-3,11,20-triona,
- 9-cloro-17a, 21-dihidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-
-1,4-dien-3,11,20-triona,
20. 9-bromo-17a, 21-dihidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-
-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 9-cloro-6alfa-fluoro-17a, 21-dihidroxi-D-homopreg-
na-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 9-bromo-6alfa-fluoro-17a, 21-dihidroxi-D-homopreg-
25. na-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 21-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-trio -
na,
- 9-fluoro-21-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-
-triona,

- 6alfa-fluoro-21-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-
-3,11,20-triona,
21-hidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-1,4-dien-
-3,11,20-triona,
5. 6alfa,9-difluoro-21-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien
-3,11,20-triona,
9-fluoro-21-hidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-
-1,4-dien-3,11,20-triona,
2-cloro-17a,21-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-
-3,11,20-triona,
10. 2-cloro-6alfa-fluoro-17a,21-dihidroxi-D-homopreg-
na-1,4-dien-3,11,20-triona,
2-cloro-9-fluoro-17a,21-dihidroxi-D-homopregna-
-1,4-dien-3,11,20-triona,
15. 2-cloro-17a,21-dihidroxi-6alfa-metil-D-homopreg-
na-1,4-dien-3,11,20-triona,
2-cloro-6alfa,9-difluoro-17a,21-dihidroxi-D-homo-
pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
2-cloro-9-fluoro-17a,21-dihidroxi-6alfa-metil-D-
-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
20. 2-cloro-21-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-
triona,
2-cloro-6alfa-fluoro-21-hidroxi-D-homopregna-1,4-
dien-3,11,20-triona,
25. 2-cloro-9-fluoro-21-hidroxi-D-homopregna-1,4-
-dien-3,11,20-triona,
2-cloro-21-hidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-1,4-
-dien-3,11,20-triona,
2-cloro-6alfa,9-difluoro-21-hidroxi-D-homopreg-

na-1,4-dien-3,11,20-triona,

2-cloro-9-fluoro-21-hidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona.

Otros ejemplos de D-homoesteroides de la fórmula

5. I son :

2,21-dicloro-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

21-cloro-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

10. 21-cloro-6alfa-fluoro-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

21-cloro-17a-hidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

15. 21-cloro-9-fluoro-17a-hidroxi-2-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

2,21-dicloro-6alfa,9-difluoro-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

y sus 17a-propionatos, acetatos, butiratos y valeratos de los D-homoesteroides antes citados;

20. 17a,21-diacetoxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

17a,21-dipropioniloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

25. 17a,21-dibutiriloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

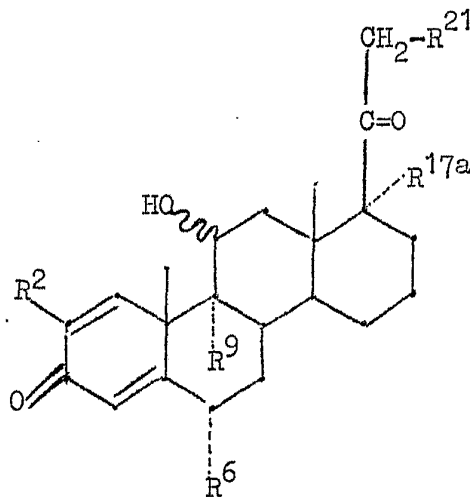
17a,21-divaloriloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona,

21-sulfato de D-homoprednisona,

21-fosfato de D-homoprednisona,

- 21-sulfato de D-homoprednisona sódico,
21-fosfato de D-homoprednisona potásico,
17a,21-diacetoxi-9-fluoro-D-homopregna-1,4-dien-
-3,11,20-triona,
5. 17a,21-dibutiriloxi-9-fluoro-D-homopregna-1,4-
-dien-3,11,20-triona,
9-fluoro-17a,21-divaleriloxi-D-homopregna-1,4-
dien-3,11,20-triona,
10. 21-sulfato de 9-fluoro-D-homoprednisona,
21-fosfato de 9-fluoro-D-homoprednisona,
21-hemisuccinato de 9-fluoro-D-homoprednisona,
21-sulfato de 9-fluoro-D-homoprednisona amónico,
21-fosfato de 9-fluoro-D-homoprednisona potásico,
21-hemisuccinato de 9-fluoro-D-homoprednisona
15. sódico,

De conformidad con el procedimiento de este in -
vento los D-homocosteroides de la fórmula I se preparan oxi
dando el grupo 11-hidroxílico en un D-homocosteroide de la
fórmula general



(II)

20.

25.

en donde

R^{21} , R^2 , R^6 , R^9 y R^{17a} tienen el significado antes indicado,

y, si se desea, clorando un D-homoesteroide obtenido de la fórmula general I en la posición 2.

5.

La oxidación del grupo 11-hidroxílico en un D-homoesteroide de la fórmula II puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando trióxido de cromo/ácido de acético glacial o trióxido de cromo/piridina o reactivo de Jones.

10.

La cloración opcional de un D-homocesteroide obtenido de la fórmula I en la posición 2 puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento con cloro, en particular una solución de cloro en ácido acético glacial o ácido propiónico, y deshidrocloración subsiguiente (por ejemplo con una base orgánica, tal como piridina, colidina o dimetilnilina).

15.

Los materiales de partida utilizados en el presente procedimiento, a menos que no se conozcan o se hayan descrito anteriormente, pueden prepararse siguiendo métodos conocidos o métodos descritos en los ejemplos que siguen.

20.

Los materiales de partida que contienen un grupo 11alfa-hidroxílico pueden prepararse a partir de compuestos 11-insustituídos correspondientes utilizando microorganismos que hidroxilen esteroides en la posición 11alfa.

25.

Los D-homoesteroides de la fórmula I poseen una elevada actividad endocrina, en particular anti-inflamatoria. Esta elevada actividad resulta sorprendente, puesto que se ha descrito (J. Am. Chem. Soc. 80, 3398) que el ace

tato de D-homocortisona solo tiene una actividad comprendida entre un tercio a una mitad de la que posee el acetato de cortisona!

- Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo orgánico o inorgánico inerte apropiado para administración enteral, percutánea o parenteral, como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vasolina y similares. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grajeas, supositorios o cápsulas); forma semi-sólida (por ejemplo unguentos) o forma líquida (por ejemplo soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los preparados farmacéuticos para administración tópica pueden contener, por ejemplo, alrededor del 0,01% al 1% de D-homoesteroide de la fórmula I. Los preparados farmacéuticos para administración sistémica pueden contener, por ejemplo, entre alrededor de 0,1 mg y 10 mg por unidad de dosificación.

25.

Los preparados farmacéuticos pueden producirse en forma de por sí conocida mezclando un D-homoesteroide

- de la fórmula I con materiales de vehículo sólidos y/o líquidos atóxicos que son habituales en los preparados farmacéuticos y que son apropiados para la administración terapéutica (por ejemplo los materiales de vehículo antes citados) y, cuando sea necesario, transformando la mezcla en la forma de dosificación farmacéutica deseada.
- 5.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO 1

10. Se adicionaron 0,9 cc de reactivo Jones a 1,2 g de 21-butiriloxi-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona en 110 cc de acetona a 5°C y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después de la adición de 1 cc de metanol se concentró la mezcla en vacío. Se recogió el residuo en cloruro de metileno y agua helada. La fase acuosa se extrajo por tres veces con cloruro de metileno y se lavaron las soluciones de cloruro de metileno con solución de cloruro sódico diluida, se secaron y se evaporaron en vacío. Después de la cromatografía sobre gel de sílice con cloruro de metileno/acetona y cristalización de las fracciones puras en metanol, se obtuvieron 730 mg de 21-butiriloxi-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona; punto de fusión 120°-122°C; $[\alpha]_D = + 140^\circ$ (c = 0,109 % en dioxano), UV: $\epsilon_{239} = 13,500$.
- 15.
- 20.
25. De modo análogo,
- a partir de 21-acetoxi-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona se obtuvo 21-acetoxi-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona; punto de fusión 230°-231°C (en acetona/hexano); $[\alpha]_D = + 162^\circ$ (c = 0,103%

en dioxano); UV: $\epsilon_{239} = 13,900$;

a partir de 21-acetoxi-11alfa,17a-dihidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, se obtuvo 21-acetoxi-17a-hidroxi-6alfa-metil-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona; punto de fusión $157^{\circ}159^{\circ}\text{C}$ (en acetona/hexano);

5.

a partir de 21-acetoxi-9-fluoro-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona se obtuvo 21-acetoxi-9-fluoro-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona; punto de fusión 227°C ; $[\alpha]_{\text{D}} = +142^{\circ}$ ($c = 0,101\%$ en dioxano); UV: $\epsilon_{235} = 15,300$.

10.

a partir de 9-fluoro-11beta-hidroxi-17a,21-dipropioniloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona se obtuvo la 9-fluoro-17a,21-dipropioniloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona; punto de fusión $170-171^{\circ}\text{C}$ (en acetona/hexano);

15.

UV: $\epsilon_{236} = 15,400$; $[\alpha]_{\text{D}} = +72^{\circ}$ ($c = 0,1\%$ en metanol);

a partir de 9-fluoro-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona se obtuvo 9-fluoro-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona; punto de fusión $252^{\circ}-253^{\circ}\text{C}$; UV: $\epsilon_{235} = 15,200$; $[\alpha]_{\text{D}} = +92^{\circ}$ ($c = 0,1\%$ en dioxano); y

20.

a partir de 17a,21-dibutiriloxi-9-fluoro-11beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona se obtuvo 17a,21-dibutiriloxi-9-fluoro-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona; punto de fusión $129^{\circ}-131^{\circ}\text{C}$; UV: $\epsilon_{235} = 15,600$; $[\alpha]_{\text{D}} = +50^{\circ}$ ($c = 0,1\%$ en dioxano).

25.

El material de partida utilizado en el primer párrafo de este ejemplo se preparó como sigue:

se hizo reaccionar 11beta,17a,21-trihidroxi-D-ho-

5. mopregna-1,4-dien-3,20-diona en piridina con anhídrido de ácido butírico lo que dió la 21-butiriloxi-11beta,-17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona; punto de fusión 244°-246°C; UV: $\epsilon_{243} = 14,380$; $[\alpha]_D = +111^{\circ}$ (c = 0,1 % en dioxano).

EJEMPLO 2

10. Se adicionó una solución de 78 mg de cloro en 1 cc de ácido propiónico a una solución de 0,416 g de 21-acetoxi-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona en 10 cc de cloruro de metileno y 5 cc de éter a 0°C y se dejó la mezcla en reposo durante 18 horas a +4°C. Para la elaboración final se vertió la mezcla sobre agua helada y se extrajo con solución diluída y fría de bicar**o**bonato sódico y luego con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío a 30°C. El producto bruto se disolvió durante 5 horas a la temperatura del ambiente. Luego se adicionó a la solución 40 cc de cloruro de metileno y se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 2-N enfriado por hielo, agua y solución de bicarbonato sódico, hasta neutralidad. Luego se secó la solución de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío. Se obtuvieron 0,44 g de producto bruto que se cromatografió sobre 25 g de gel de sílice. Inicialmente se diluyó con éter/hexano una reducida cantidad de 21-acetoxi-25. -2-cloro-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona puro de punto de fusión 241°-243°C. Las fracciones subsiguientes dieron 21-acetoxi-2-cloro-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,11,20-triona; punto de fusión 228°-230°C; UV: $\epsilon_{246} = 13,800$; $[\alpha]_D = +130^{\circ}$

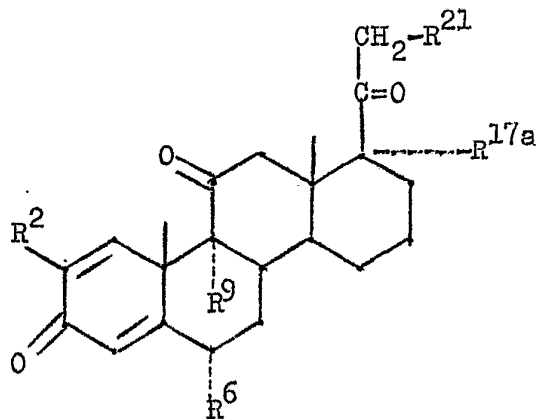
(o = 0,1% en dioxano).

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 13665/75 de 22 de octubre de 1975 y 9762/76 de 30 de julio de 1976.

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

10.



(I)

15.

en donde

20.

R² representa un átomo de hidrógeno o de cloro;
R⁶ representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metílico;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

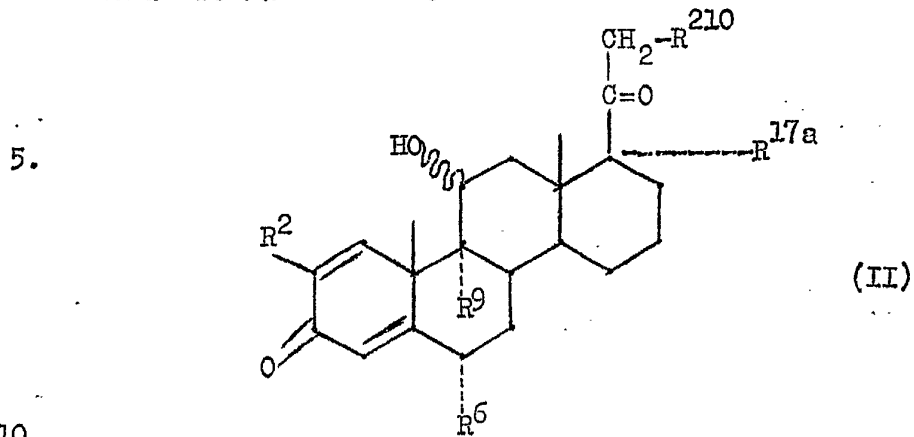
R^{17a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxílico o aciloxílico y

25.

R²¹ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical de sulfato o fosfato que puede adoptar forma de una sal acuosoluble;

cuyo procedimiento comprende:

oxidar el grupo 11-hidroxílico en un D-homoesteroide de la fórmula general



en donde

R^{210} representa un átomo de hidrógeno o de halógeno y

15. R^2 , R^6 , R^9 y R^{17a} tienen el significado antes indicado, y, si se desea, clorar en la posición 2 un D-homosteroide obtenido de la fórmula general I.

20. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un D-homosteroide de la fórmula I, expuesto en la reivindicación 1, en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metílico, R^9 representa un átomo de hidrógeno o de flúor, R^{17a} representa un grupo hidroxílico o un grupo alcoiloalcohólico conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono y R^{21} representa un átomo de halógeno.

25. 3.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza para su realización, como material de partida de la fórmula II, 9-fluoro-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dieno-3,20-diona.

4.- Un procedimiento, según la reivindicación

1, caracterizado porque se utiliza en su realización, como material de partida de la fórmula II, 17a, 21-dibutiril-
-oxi-9-fluoro-11beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dieno-3,20-
-diona.

5. 5. Un procedimiento para la preparación de D-homosteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 OCT. 1976

p. a.

JAIMÉ ISERN

p. p.


~~Firmado: JOSE F. NIETO~~