



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO <b>455 100</b>	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

RAN 4104/124-001

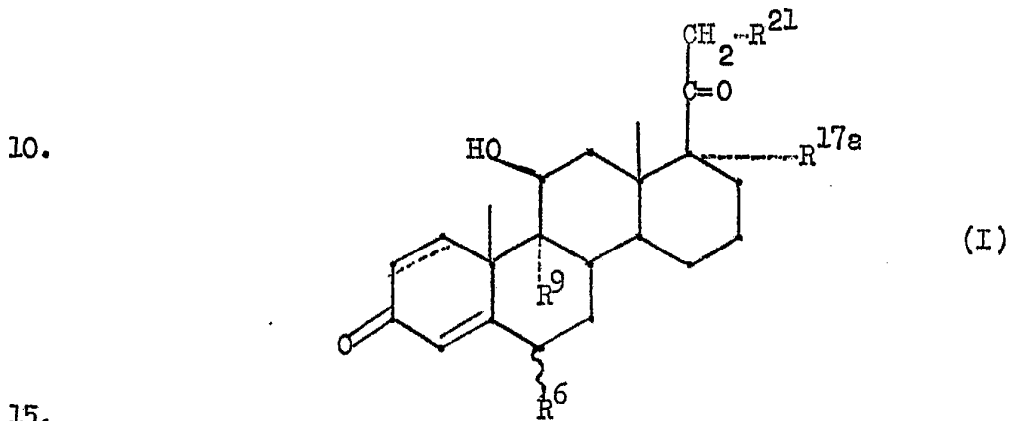
**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13764/73	26 Septiembre 1973	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7J AG1K	Nº 430.370 del 25-9-74
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 Andor Fürst 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 esteroides. Más concretamente, el invento se refiere a D-homoesteroides, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento tienen la fórmula general



en la que

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

20.  $R^{21}$  representa un átomo de halógeno, un radical de sulfato o de fosfato o el radical de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico en forma de una sal hidrosoluble,

$R^{17a}$  representa un grupo hidroxílico o aciloxílico

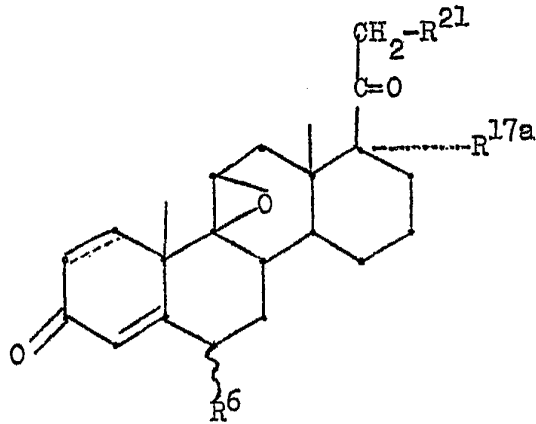
y

25. la línea de trazos en la posición 1,2 denota un enlace opcional.

El término "halógeno", tal como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, significan flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo aciloxílico

- puede derivarse de un ácido monocarboxílico alifático saturado o insaturado, de un ácido monocarboxílico cicloalifático o aralifático o de un ácido monocarboxílico aromático, preferentemente de 15 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos de tales ácidos son el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido pivalico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caproico, el ácido enántico, 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 alcaniloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono. Un radical de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico puede derivarse, por ejemplo, de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, preferentemente de ácido succínico. Las sales hidrosolubles preferidas de estos radicales de ácido son las sales alcali metálicas como las sales de sodio y potasio y las sales de amonio.
5. Ejemplos de tales ácidos son el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido pivalico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido caproico, el ácido enántico, 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 alcaniloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono. Un radical de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico puede derivarse, por ejemplo, de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, preferentemente de ácido succínico. Las sales hidrosolubles preferidas de estos radicales de ácido son las sales alcali metálicas como las sales de sodio y potasio y las sales de amonio.
10. De los D-homoesteroides de las fórmulas precedentes que están substituidos en la posición 6 se prefieren los  $\beta$ -isómeros.
15. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los D-homoesteroides de la fórmula I anterior se preparan tratando un D-homosteroide de la fórmula general
20. De los D-homoesteroides de las fórmulas precedentes que están substituidos en la posición 6 se prefieren los  $\beta$ -isómeros.
25. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los D-homoesteroides de la fórmula I anterior se preparan tratando un D-homosteroide de la fórmula general

5.



(IV)

en la que

10.  $R^{21}$ ,  $R^{17a}$  y la línea de trazos en la posición 1,2 tienen el significado antes indicado, con fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno.

15. El presente procedimiento se lleva a cabo en forma de por sí conocida. Convenientemente se disuelve un D-homoesteroides de la fórmula IV en un disolvente inerte y se trata la solución con un haluro de hidrógeno apropiado.

20. Los materiales de partida requeridos para el procedimiento que precede, siempre que no sean conocidos o se describan más adelante, pueden prepararse siguiendo métodos conocidos o en forma análoga a los métodos descritos en los ejemplos expuestos más adelante.

25. Los D-homoesteroides de la fórmula I antes indicados poseen actividad endocrina, especialmente antiinflamatoria. Se caracterizan por presentar una actividad selectiva.

Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de pre-

- parados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral, percutáneo o parenteral, como por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina y similares. Los preparados farmacéuticos pueden elaborarse en forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas)
- 5.
- 10.
- 15.
- en forma semi-sólida (por ejemplo de pomadas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Los preparados farmacéuticos pueden contener, asimismo, sustancias de valor terapéutico aparte de los D-homoesteroides proporcionados por el presente invento.

- 20.
- Por lo general, la gama de dosificación en el caso de preparados farmacéuticos para la administración tópica puede estar comprendida entre alrededor de 0,01 y 1% y la gama de dosificación en el caso de preparados para administración sistémica puede estar comprendida entre alrededor de 0,1 a 10 mg por unidad de administración.

- 25.
- Los compuestos farmacéuticos pueden prepararse en forma de por sí conocida mezclando un D-homoesteroide de la fórmula I con materias de vehículo sólidas y/o líquidas atóxicas que son habituales en los compuestos farmacéuticos y que son apropiadas para la administración terapéuti-

ca (por ejemplo, los materiales de vehículo antes citados), y, si se desea, transformando la mezcla en la forma de dosificación farmacéutica deseada.

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

EJEMPLO 1

Se agitan a la temperatura del ambiente y durante 30 minutos en 10 cc de una solución de 1,25 partes de fluoruro de hidrógeno y 1 parte de urea 400 mg de 21-cloro-9,11beta-epoxi-17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona. Se vierte la mezcla sobre amoníaco acuoso enfriado por hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con solución de cloruro sódico, se secan y se evaporan. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice da 21-cloro-9alfa-fluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona: UV;  $\epsilon_{239} = 16100$ .

El material de partida pueden prepararse como sigue:

Se hierve en reflujo durante 24 horas 21-acetoxi-9alfa-bromo-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona en metanol absoluto y en presencia de acetato potásico anhidro. Se obtiene 21-acetoxi-9,11beta-epoxi-17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona de punto de fusión  $226^{\circ}$   $228^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D = +51^{\circ}$  ( $c = 0,103\%$  en dioxano);  $\epsilon_{241} = 14100$ .

A la temperatura del ambiente se saponifica 21-acetoxi-9,11beta-epoxi-17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona en metanol y en presencia de carbonato potásico, lo que da 9,11beta-epoxi-17alfa,21-dihidroxi-D-homopregn-4-

-en-3, 20-diona; UV:  $\epsilon_{241} = 14100$ . Esta se trata en dimetilformamida con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono. Se obtiene la 21-cloro-9,11beta-epoxi-17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3, 20-diona; UV:  $\epsilon_{241} = 14200$ .

5. EJEMPLO 2

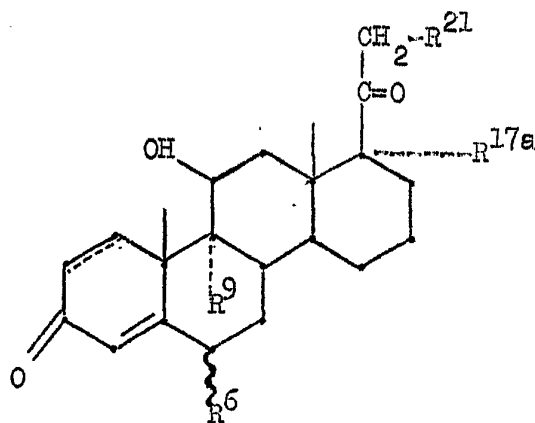
De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, se prepara a partir del epóxido correspondiente la 21-cloro-9alfa-fluoro-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3, 20-diona, de punto de fusión 259-260°C, [alfa] + 110° (dioxano), c = 0,1).

= . =

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 430.370, de fecha 25 de Septiembre de 1974, con prioridad de la demanda de patente suiza nº 13.764/73 del 26 de Septiembre de 1973.

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

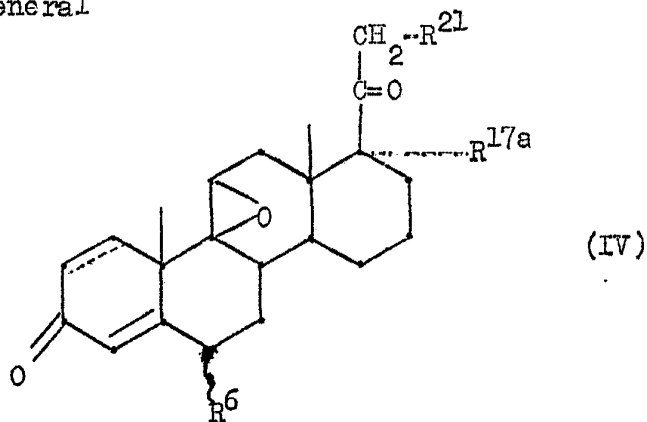


(I)

en la que

5.  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo metílico,  
 $R^9$  representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,  
 $R^{21}$  representa un átomo de halógeno o un radical de sulfato o de fosfato o el radical de un ácido dicarboxílico o tetracarboxílico en forma de una sal hidrosoluble,  
 $R^{17a}$  representa un grupo hidroxílico o aciloxílico,
10. y  
la línea de trazos en la posición 1,2 denota un enlace opcional,

cuyo procedimiento comprende tratar un D-homoesteroide de la fórmula general



en la que

$R^{21}$ ,  $R^{17a}$  y la línea de trazos en la posición 1,2 tienen el significado antes indicado,  
con fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno,

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

Según se describe y reivindica en la presente me-

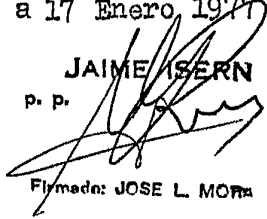
moria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 Enero, 1977

p. a.

JAIME ISERN

p. p.



Firmado: JOSE L. MORAN