



19 ES	11 21	NUMERO <b>455103</b>	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

RAN 4104/124-004

**PATENTE DE INVENCION**

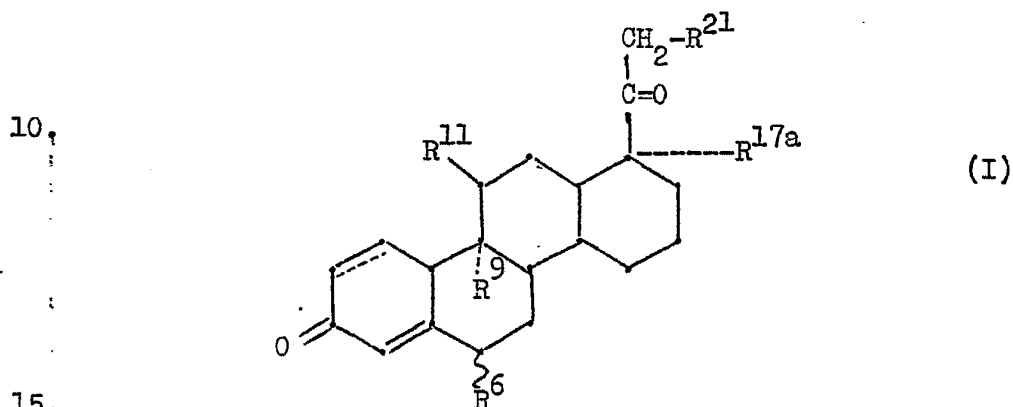
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13764/73	26 Septiembre 1973	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J   A61K	Nº 430.370 del 25-9-74
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"		
71 SOLICITANTE (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.

5.

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

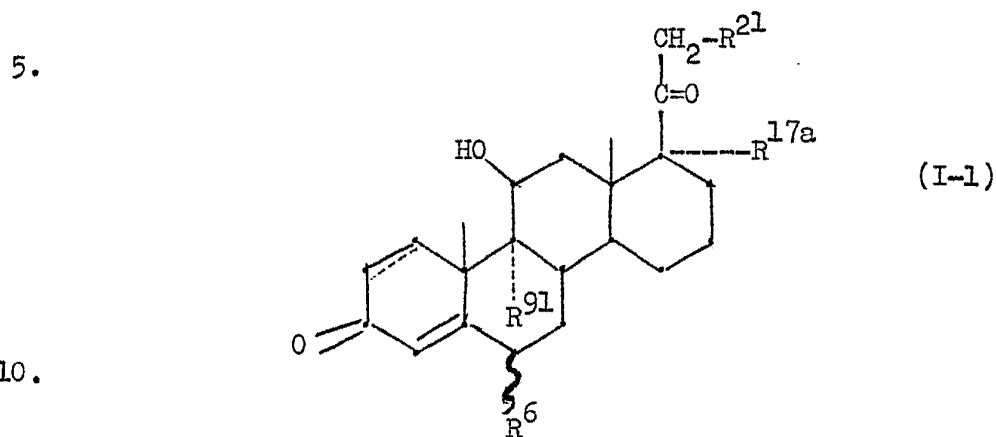


en la que

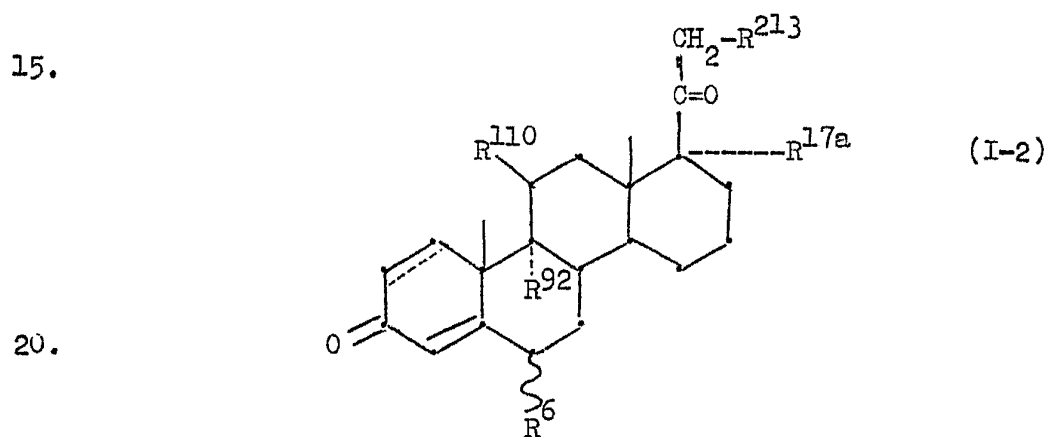
- 18.
- 20.
- 25.
- $R^6$  representa un átomo de flúor, cloro o bromo,
  - $R^{11}$  representa un átomo de flúor o cloro o un grupo hidroxílico,
  - $R^9$  representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo cuando  $R^{11}$  representa un grupo hidroxílico y  $R^9$  representa un átomo de cloro o de bromo cuando  $R^{11}$  representa un átomo de flúor o de cloro;
  - $R^{21}$  representa un átomo de halógeno o R cuando  $R^{11}$  representa un grupo hidroxílico y  $R^{21}$  representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico o aciloxílico o Recuando

- $R^{11}$  representa un átomo de flúor o de cloro,  
R representa un radical de sulfato o de fosfato  
o el radical de un ácido dicarboxílico o tri-  
carboxílico en forma de una sal hidrosoluble,  
5.  $R^{17a}$  representa un grupo hidroxílico o aciloxílico,  
y  
la línea de trazos en la posición 1,2 denota  
un enlace opcional.
- El término "halógeno", tal como se utiliza en es-  
ta descripción y en las reivindicaciones anexas, significan  
10. flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo aciloxílico puede de-  
rivarse de un ácido monocarboxílico alifático saturado o  
insaturado, de un ácido monocarboxílico cicloalifático o  
aralifático o de un ácido monocarboxílico aromático, pre-  
15. ferentemente de 15 átomos de carbono a lo sumo. Ejemplos  
de tales ácidos son el ácido fórmico, el ácido acético, el  
ácido píválico, el ácido propiónico, el ácido butírico, el  
ácido caproico, el ácido enántico, el ácido undecilónico,  
el ácido oleico, el ácido ciclopentilpropiónico, el ácido  
20. ciclohexilpropiónico, el ácido fenilacético y el ácido  
benzoico. Los grupos aciloxílicos especialmente preferidos  
son los grupos alcanciloxílicos que contionon de 1 a 7 áto-  
mos de carbono. Un radical de un ácido dicarboxílico o  
tricarboxílico puede derivarse, por ejemplo, de ácido oxá-  
25. lico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, áci-  
do málico, ácido tartárico o ácido cítrico, preferentemente  
de ácido succínico. Las sales hidrosolubles preferidas de  
estos radicales de ácido son las sales alcalinometálicas  
como las sales de sodio y potasio y las sales de amonio.

Se apreciará que la fórmula I antes expuesta abarca los D-homocosteroides de las fórmulas generales



y



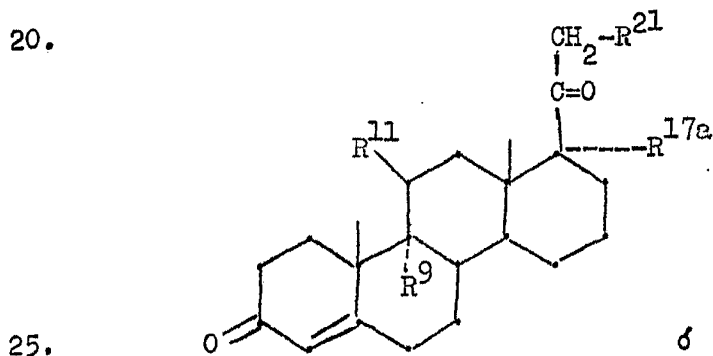
en las que

- 25.
- $R^6$  representa un átomo de flúor, cloro o bromo,
  - $R^{91}$  representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
  - $R^{92}$  representa un átomo de cloro o de bromo,
  - $R^{110}$  representa un átomo de flúor o de cloro,
  - $R^{211}$  representa un átomo de halógeno o R,

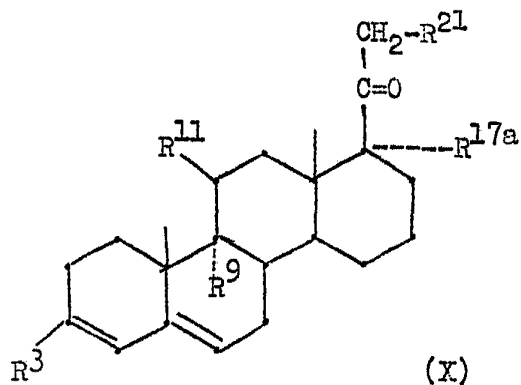
5.  $R^{213}$  representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico o aciloxílico o R,  
R representa un radical de sulfato o de fosfato o el radical de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico en forma de una sal hidrosoluble,  
 $R^{17a}$  representa un grupo hidroxílico o aciloxílico,  
y  
10. la línea de trazos en la posición 1,2 denota un enlace opcional.

De los D-homosteroides de las fórmulas precedentes que están substituídos en la posición 6 se prefieren los  $\beta$ alfa-isómeros.

15. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los D-homosteroides de la fórmula I anterior se preparan fluorando, clorando o bromando en la posición 6 un D-homosteroide de la fórmula general



5.



10.

en donde

$R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{21}$  tienen el significado antes indicado y

$R^3$  representa un grupo hidroxílico esterificado o eterificado,

15.

y, si se desea, isomerizando un  $\beta$ -isómero obtenido para convertirlo en un  $\alpha$ -isómero.

20.

La halogenación de un D-homoesteroide de la fórmula IX o X en la posición 6, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. Un D-homoesteroide de la fórmula IX puede halogenarse mediante tratamiento con un agente halogenante tal como una N-haloamida (por ejemplo N-bromoacetamida) o una N-haloimida (por ejemplo, N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida) o con bromo o cloro elemental [véase J. Am. Chem. Soc. 72, 4534 (1950)]. La halogenación se lleva a cabo, de preferencia, convirtiendo un D-homoesteroide de la fórmula IX en un éster 3-enólico o éter 3-enólico de la fórmula X (por ejemplo, el acetato 3-enólico) seguido de tratamiento con cloro o bromo [véase J. Am. Chem. Soc. 82, 1230 (1960)], con una N-haloimida [véase J. Am. Chem. Soc. 82, 1230

25.

(1960); 77, 3827 (1955)] o con fluoruro de perclorilo [véase J. Am. Chem. Soc. 81, 5259 (1959) Chem. And. Ind. 1959, 1317 ]. Además, puede utilizarse también en calidad de agente fluorante el hipofluorito de trifluorometilo.

5. La halogenación puede llevarse a cabo también convirtiendo un 4,6-bis-dehidro-D-homoesteroide respectivo en un 6alfa,7alfa-epóxido (por ejemplo, por tratamiento con un perácido tal como ácido perftálico, ácido m-cloroperbenzoico ó ácido p-nitroperbenzoico), tratando el 6alfa,7alfa-epóxido con un haluro de hidrógeno y disociando el agua del 7-hidroxi-6-halo-D-homoesteroide resultante con la eliminación del grupo 7-hidroxílico y la introducción de un doble enlace 6,7. La cloración puede llevarse a cabo también utilizando cloruro de cromilo en cloruro de metileno o un éter.
- 10.
- 15.

- Siempre que la halogenación antes citada proporcione mezclas de isómeros (o sea, mezclas de 6alfa- y 6beta-halo-D-homoesteroides), estas mezclas pueden separarse en los isómeros individuales siguiendo métodos conocidos como la cromatografía.
- 20.

- La isomerización de un 6beta-halo-D-homoesteroide resultante, especialmente un 6beta-(fluoro o cloro)-D-homoesteroide, puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un ácido, especialmente un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico en un disolvente (por ejemplo, dioxano o ácido acético glacial).
- 25.

Los materiales de partida requeridos para el procedimiento que precede, siempre que no sean conocidos

pueden prepararse siguiendo métodos conocidos.

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

5. Los 9,11-dihalo-D-homoesteroides de la fórmula I, tencionen, por ejemplo, una actividad tópica especialmente intensa con una actividad sistémica disminuida.

- 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 vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral, percutánea 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), 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.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

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.

5. 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 terapéutica (por ejemplo, los materiales de vehículo antes citados), y, si se desea, transformando la mezcla en la forma de dosificación farmacéutica desecada.
- 10.

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

EJEMPLO 1

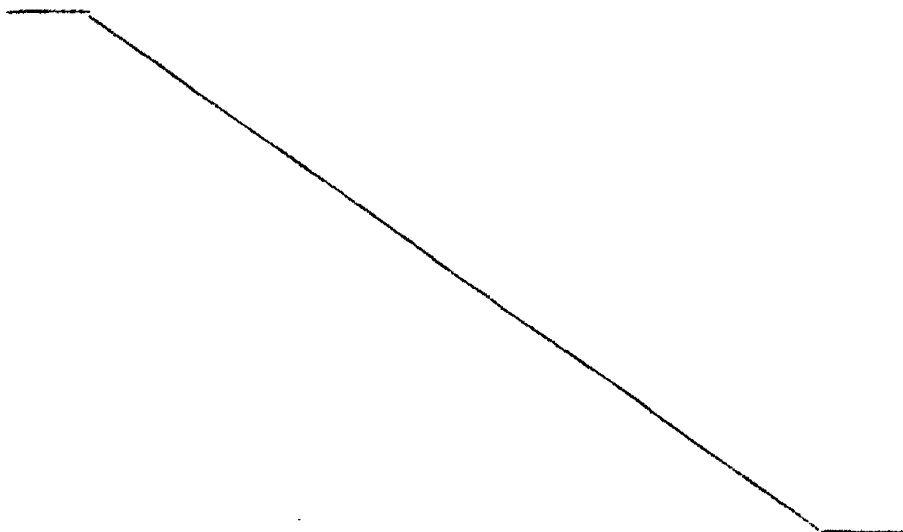
15. Se tratan 2,4 g de 21-acetoxi-11beta-fluoro-9alfa-cloro-17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona en 24 cc de ortoetilformato y 24 cc de alcohol absoluto con 24 mg de ácido p-toluensulfónico y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 15 minutos. Se adicionan
20. luego 0,2 cc de piridina. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos, se secan y se evaporan. Bajo argón se trata la 21-acetoxi-3-oxo-9alfa-cloro-11beta-fluoro-17a-hidroxi-D-homopregna-3,5-dion-20-ona bruta en 50 cc de éter con
25. una solución de 4 g de acetato potásico y 4 g de agua en 36 cc de ácido acético. Se introducen en la mezcla 500 mg de cloro gaseoso a través de un filtro de vidrio sinterizado. Se agita la mezcla durante unos 15 minutos más a la temperatura del ambiente, se vierte sobre agua helada, se ox-

= 10 =

- trae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora. Se obtiene una mezcla de 21-acetoxi-6beta,9alfa-dicloro-11beta-fluoro-17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona como producto principal y, en menor cantidad, el derivado 6alfa-cloro respectivo. Por cromatografía sobre gel de sílice se obtienen los dos isómeros en forma pura.
- 5.

EJEMPLO 2

- Se tratan 15 g de 21-acetoxi-6beta,9alfa-dicloro-11beta-fluoro-17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona en 70 cc de ácido acético con 1 cc de bromuro de hidrógeno al 30 % en ácido acético glacial y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora. Después de la adición de 2 cc de piridina se evapora la mezcla. Se elabora el residuo con cloruro de metileno y solución de bicarbonato sódico en la forma usual. Después de filtración sobre gel de sílice se obtiene 1,3 g de 21-acetoxi-6alfa,9alfa-dicloro-11beta-fluoro-17a-hidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona;
- 10.
- 15.
- UV:  $\epsilon_{236} = 14500$ .



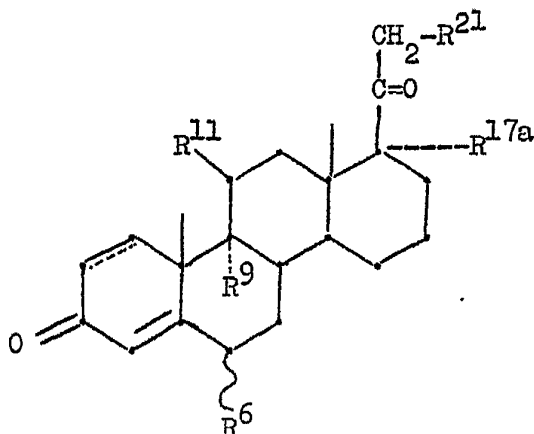
REIVINDICACIONES

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-homocosteroides de la fórmula

10.

15.



(I)

20.

en la que

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

$R^{11}$  representa un átomo de flúor o cloro o un grupo hidrofílico,

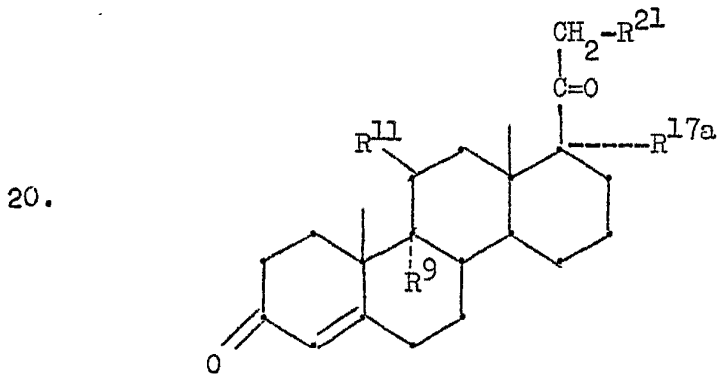
$R^9$  representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo cuando  $R^{11}$  representa un grupo hidrofílico y  $R^9$  representa un átomo de cloro o de bromo cuando  $R^{11}$  representa un átomo de

25.

flúor o de cloro;

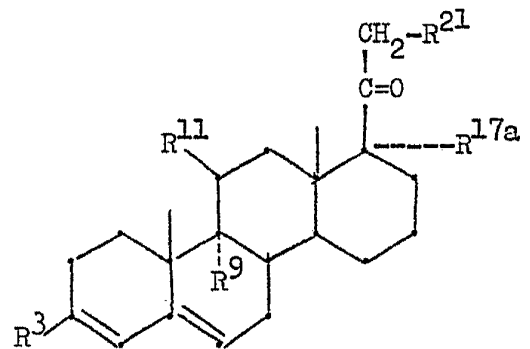
$R^{21}$  representa un átomo de halógeno o R cuando

5.  $R^{11}$  representa un grupo hidroxílico y  
 $R^{21}$  representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico o aciloxílico o R cuando  $R^{11}$  representa un átomo de fluor o de cloro,  
R representa 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,  
10. y  
la línea de trazos en la posición 1,2 denota un enlace opcional,  
cuyo procedimiento comprende fluorar, clorar o bromar en  
15. la posición 6 un D-homosteroide de la fórmula general



25.

(IX)



(X)

en donde

$R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{21}$  tienen el significado antes indicado

$R^3$  representa un grupo hidroxílico esterificado o eterificado,

5.

y, si se desea, isomerizar un  $\beta$ beta-isómero obtenido para convertirlo en un  $\alpha$ alfa-isómero.

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

10.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 Enero 1977

p.a.

JAIMESIBERN  
P. P.  
Firmado: JOSE L. MORA

mpc.