



19	ES	11	435105	10	A 1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

RAN 4104/124-006

PATENTE DE INVENCIÓN

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		13764/73	26 Septiembre 1973		Suiza

37	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07J A61K		Nº 430.370 del 25-9-74

64	TITULO DE LA INVENCIÓN
	"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

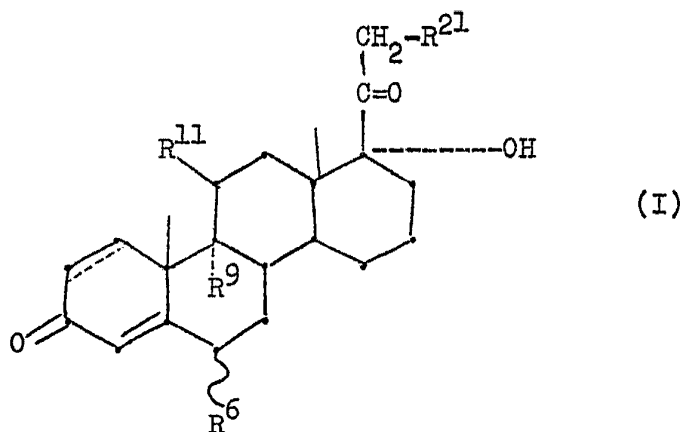
MEMORIA DESCRIPTIVA

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

10.



15.

en la que

20.

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

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

25.

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;

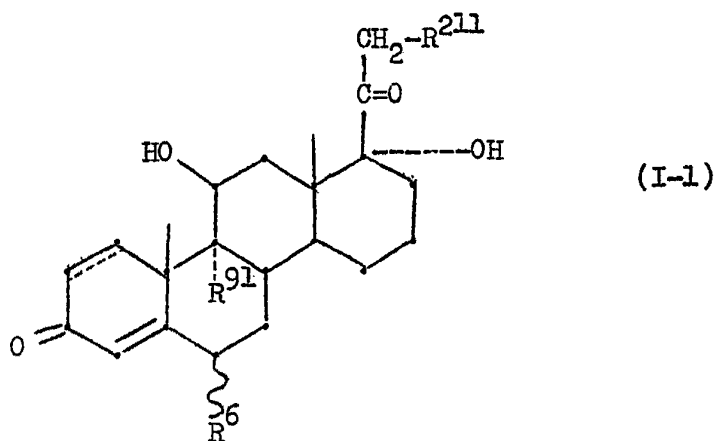
R^{21} representa un átomo de halógeno o R cuando R^{11} representa un grupo hidroxílico y R^{21} representa un átomo de halógeno o un

- grupo hidroxílico o aciloxílico o R cuando 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 tricarboxílico en forma de una sal hidrosoluble,
5. y 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 alcanoiloxílicos 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 malénico, 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 alcalinometálicas como las sales de sodio y potasio y las sales de amonio.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

= 4 =

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

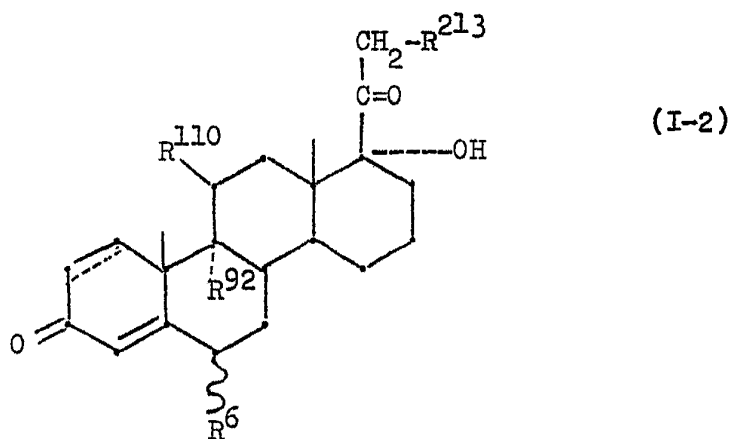
5.



10.

y

15.



20.

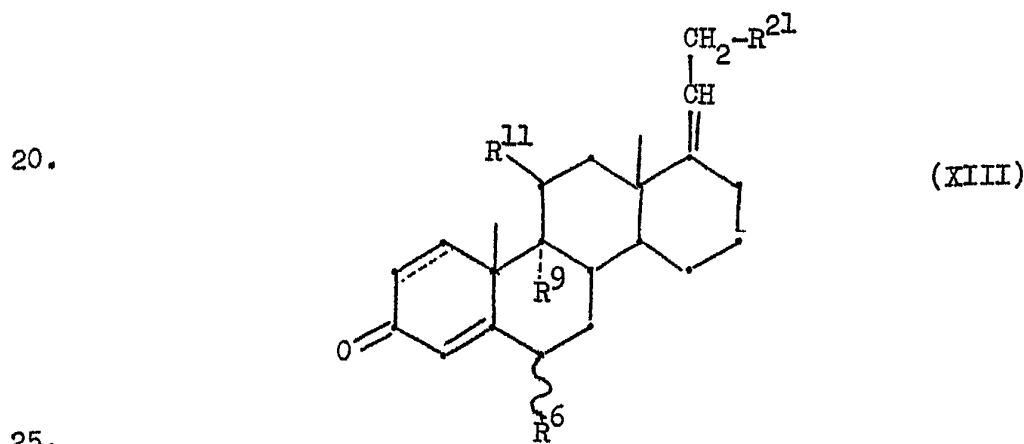
en las que

- 25.
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o el grupo metílico,
 - 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,
y
la línea de trazos en la posición 1,2 denota un enlace opcional.

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

15. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los D-homosteroides de la fórmula I anterior se preparan oxidando el doble enlace 17a(20) de un D-homosteroide de la fórmula general



25. en la que R^6 , R^9 , R^{11} , R^{21} y la línea de trazos en la posición 1,2 tienen el significado indicado antes,

para convertirlo en la agrupación hidroxicetónica.

- La oxidación del doble enlace 17a(20) de un D-homoesteroide de la fórmula XIII puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando un agente oxidante tal como un
5. peróxido de N-óxido, de amina terciaria en butanol terciario/piridina en presencia de cantidades catalíticas de tetróxido de osmio. Ejemplos de peróxidos de N-óxido de amina terciaria son el peróxido de N-óxido de N-metilmorfolina y el peróxido de óxido de trietilamina. Alternativamente,
10. la oxidación puede llevarse a cabo utilizando un agente oxidante tal como tetróxido de osmio o permanganato para obtener un 17a,20-glicol, y oxidando este último ulteriormente con un agente oxidante como el trióxido de cromo para obtener la hidroxicetona deseada.
15. 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.
20. Los D-homoesteroides de la fórmula I antes indicados poseen actividad endocrina, especialmente antiinflamatoria. Se caracterizan por presentar una actividad selectiva. Los 9,11-dihalo-D-homoesteroides de la fórmula I, tienen, por ejemplo, una actividad tópica especialmente intensa con una
25. 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-homosteroides proporcionados por el presente invento.
- 5.
- 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.
- Los compuestos farmacéuticos pueden prepararse en forma de por sí conocida mezclando un D-homosteroide 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 deseada.

El ejemplo que sigue ilustra el procedimiento

proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO

- Se tratan 2 g de 21-cloro-11beta-hidroxi-D-homoprogna-4,17a-dien-3-ona en 20 cc de cloruro de metileno y 50 cc de butanol terciario con 10 mg de tetróxido de osmio, 4 cc de piridina y 10 cc de una solución 1,3-N de óxido de N-metil-morfolina/peróxido de hidrógeno y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 24 horas. Luego se adicionan otros 10 mg de tetróxido de osmio y 10 cc de solución de reactivo y se agita la mezcla durante 24 horas a la temperatura del ambiente. Luego se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lava el extracto con agua, se seca y se evapora. La cromatografía del producto bruto da 21-cloro-11beta,17a-dihidroxi-D-homoprogna-4-en-3,20-diona; UV: $\epsilon_{241} = 15900$.

El material de partida puede prepararse como sigue:

- Se hace reaccionar 3,11beta-diacetoxi-androsta-3,5-dien-17-ona en cloruro de metileno con etilenglicol en presencia de ortoéster de ácido fórmico y ácido p-toluen-sulfónico a la temperatura del ambiente para obtener 3,11beta-acetoxi-17,17-etilendioxi-androsta-3,5-dien de punto de fusión 183°-186° C; $[\alpha]_D = 112^\circ$ (c = 0,104 % en dioxano); $\epsilon_{235} = 19700$.
- Se reduce el 17-cetal anterior en tetrahydrofurano/metanol con borohidruro sódico para obtener 11beta-acetoxi-17,17-etilendioxi-3beta-hidroxi-androst-5-eno de punto de fusión 125°-126° C; $[\alpha]_D = -66^\circ$ (c = 0,102 % en dioxano).

Se disolvía el cetal obtenido según el párrafo precedente en acetona acuosa con ácido p-toluensulfónico para obtener 11beta-acetoxi-3beta-hidroxi-androst-5-en-17-ona de punto de fusión 193^o-195^o C; $[\alpha]_D = -4^{\circ}$ (c = 0,102 % en dioxano).

5.

El 17-cetoesteroide anterior se hace reaccionar con metiluro de dimotilsulfoxonio en dimetilformamida para obtener 21-nor-11beta-acetoxi-17,20-epoxi-3beta-hidroxi-progna-5-eno de punto de fusión 155^o-156^o C; $[\alpha]_D = -52^{\circ}$ (c = 0,103 % en dioxano).

10.

En una autoclave se hace reaccionar el epóxido precedente en alcohol y amoníaco concentrado para obtener 11beta-acetoxi-17xi-aminometil-3beta,17x-dihidroxi-androst-5-eno el cual se trata con nitrito sódico en ácido acético glacial y agua para obtener 11beta-acetoxi-3beta-hidroxi-D-homoandrost-5-en-17a-ona de punto de fusión 230^o-232^o C; $[\alpha]_D = -121^{\circ}$ (c = 0,103 % en dioxano).

15.

La saponificación del 11beta-acetato precedente en hidróxido potásico metanólico hirviente da 3beta,11beta-dihidroxi-D-homo-androst-5-en-17a-ona, de punto de fusión 234^o-236^o C; $[\alpha]_D = -143^{\circ}$ (c = 0,107 % en dioxano).

20.

La 3beta,11beta-dihidroxi-D-homoandrost-5-en-17a-ona en dimetoxietano se somete a una reacción de Wittig-Horner para obtener éster etílico de ácido 3beta,11beta-dihidroxi-D-homoprogna-5,17a-dien-21-oico el cual se reduce luego utilizando hidruro de litio-aluminio para obtener 3beta,11beta,21-trihidroxi-D-homoprogna-5,17a-diono. Se hace reaccionar este dieno con trifonilclorometano para obtener 3beta,11beta-dihidroxi-21-trifonilmetoxi-D-homoprogna-

25.

-5,17a-dieno.

Se somete el dieno precedente a una oxidación de Oppenauer y disociación subsiguiente del éter trifenil-metilico para obtener 11beta-21-dihidroxi-D-homopregna-4,17a-dien-3-ona.

5.

La 3-ona precedente se hace reaccionar con trifonilfosfina y tetracloruro de carbono en dimetilformamida, lo que da 21-cloro-11beta-hidroxi-D-homopregna-4,17a-dien-3-ona; UV: $\epsilon_{241} = 15500$.

10.

= . =

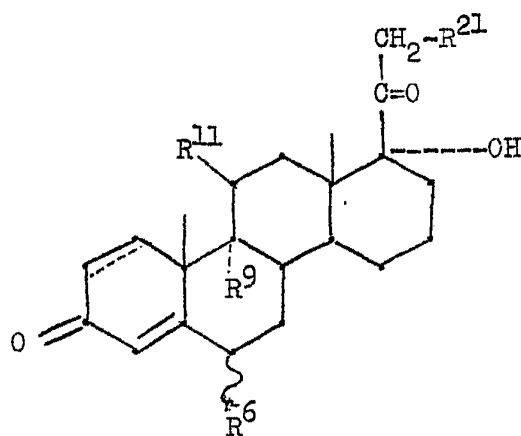
REIVINDICACIONES

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.

15.

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

20.

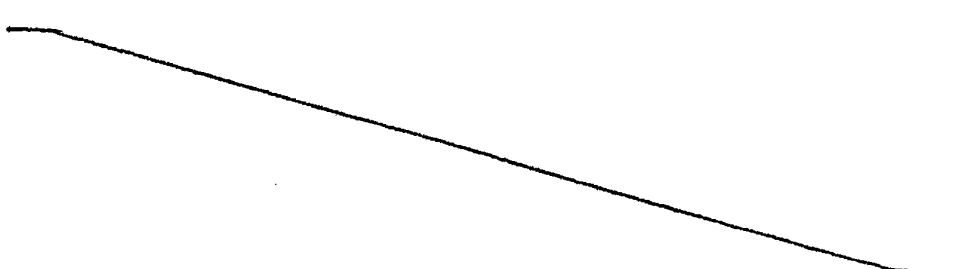


25.

en la que

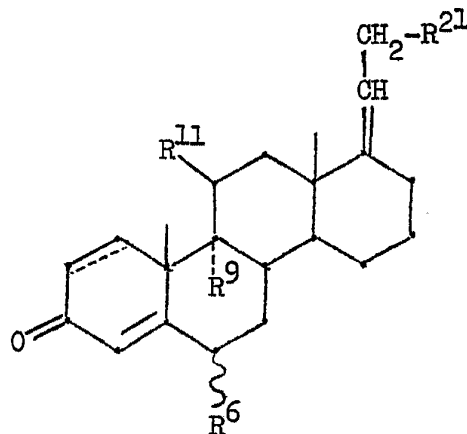
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo metílico,
- R^{11} representa un átomo de flúor o cloro o un grupo hidroxílico,
5. R^9 representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo cuando R^{11} representa un grupo hidroxílico y R^9 representa un átomo de cloro o de bromo cuando R^{11} representa un átomo de flúor o de cloro;
10. 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 R cuando R^{11} representa un átomo de flúor o de cloro,
15. R representa un radical de sulfato o de fosfato o el radical de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico en forma de una sal hidrosoluble,
- y
20. la línea de trazos en la posición 1,2 denota un enlace opcional,

cuyo procedimiento comprende oxidar el doble enlace 17a(20) de un D-homoesteroide de la fórmula general



= 12 =

5.



(XIII)

10.

en la que

R⁶, R⁹, R¹¹, R²¹ y la línea de trazos en la posición 1,2 tienen el significado indicado antes,

15.

para convertirlo en la agrupación hidroxicotónica.

2.- Un procedimiento para la preparación de D-ho-
moesteroides.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 Enero 1977

P.a.

JAI ME IBERN

D. P.

Firmado: JOSE L. MORAN

mpc.