

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	455 106	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

RAN 4104/124-007

PATENTE DE INVENCIÓN

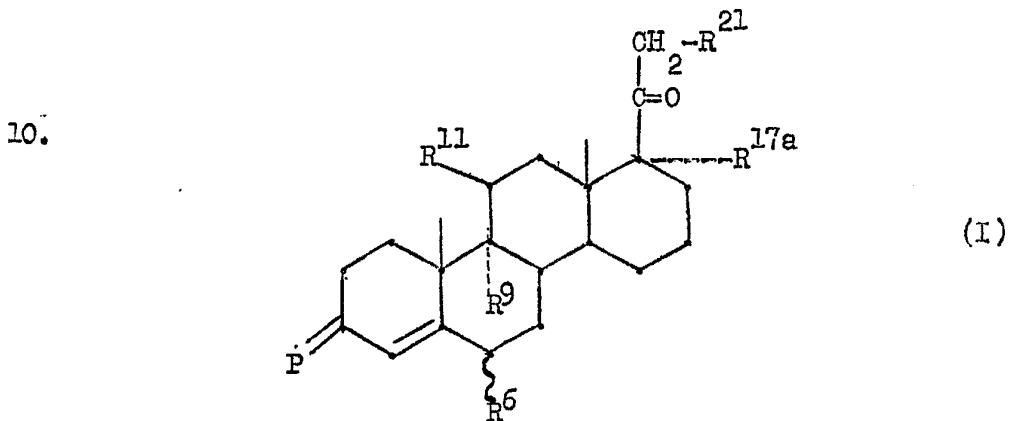
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO		32 FECHA	33 PAIS
13764/73		26 Septiembre 1973	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	CO7J AG1K	430.370 de 25-9-74	
64 TITULO DE LA INVENCIÓN			
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"			
71 SOLICITANTE (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



15.

en la que

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

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

20.

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;

25.

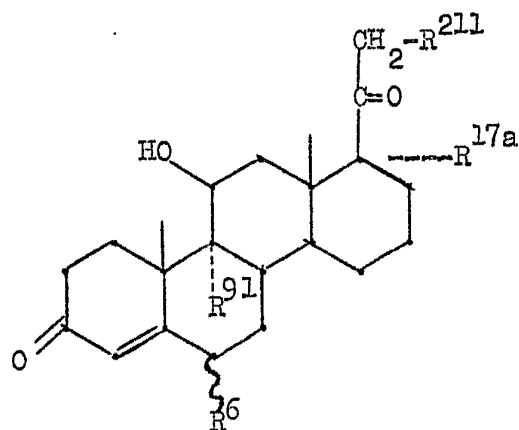
R^{21} representa un átomo de halógeno o R cuando R^{11} representa un grupo hidroxílico y R^{21} representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico o aciloxílico o R cuando

- 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 tri-
carboxílico en forma de una sal hidrosoluble,
5. R^{17a} representa un grupo hidroxílico o aciloxílico.

- 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, 15. 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 20. 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 alcalinometálicas como las sales de sodio y potasio y las sales de amonio. 25.

Se apreciará que la fórmula I antes expuestas abarca los D-homosteroides de las fórmulas generales

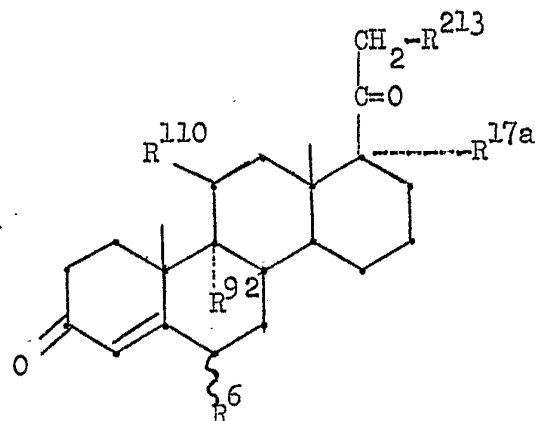
5.



(I-1)

y

10.



(I-2)

15.

en las que

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o el grupo metílico,

20.

R⁹¹ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

R⁹² representa un átomo de cloro o de bromo,

R¹¹⁰ representa un átomo de flúor o de cloro,

R²¹¹ representa un átomo de halógeno o R,

25.

R²¹³ representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxílico o aciloxílico o R,

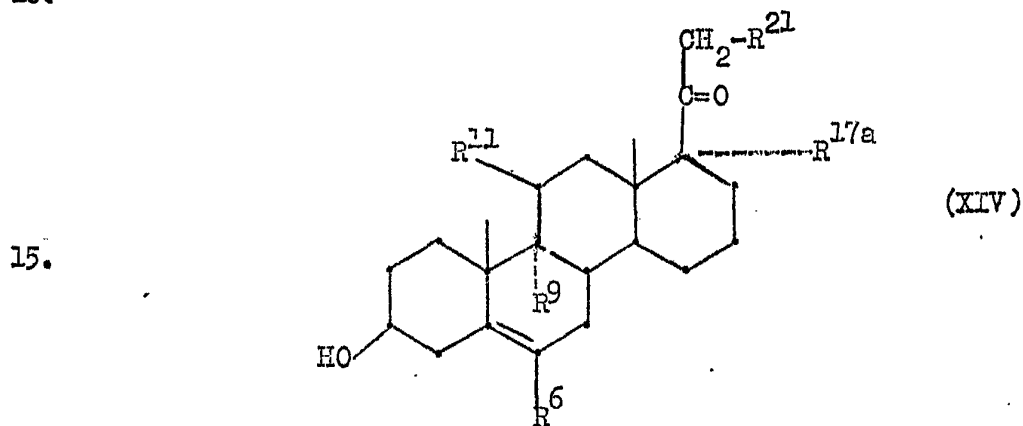
R representa un radical de sulfato o de fosfato o el radical de un ácido dicarboxílico o

tricarboxílico en forma de una sal hidrosoluble,

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

5. De los D-homoesteroides de las fórmulas precedentes que están substituídos en la posición 6 se prefieren los β -isómeros.

10. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los D-homoesteroides de la fórmula I anterior se preparan oxidando la agrupación 3-hidroxi-delta⁵ en un D-homoesteroide de la fórmula general



en la que

20. R^6 , R^9 , R^{11} , R^{17a} y R^{21} tienen el significado antes indicado,

para convertirla en la agrupación 3-ceto-delta⁴.

25. La oxidación de un D-homoesteroide de la fórmula XIV, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo, según el procedimiento de Oppenauer (por ejemplo, utilizando isopropilato de aluminio), o utilizando un agente oxidante como trióxido de cromo (por ejemplo, reactivo de Jones), o según el procedimiento de Pfitzner-Moffatt utilizando sulfóxido de dimetilo/diciclo-

hexilcarbodimida (la delta⁵-3-cetona inicialmente obtenida requiere subsiguiente isomerización para formar la delta⁴-3-cetona) o utilizando piridina/trióxido de azufre.

5. 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.

10. 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 actividad sistémica disminuida.

15. 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
- 20.
- 25.

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.

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.

10.

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.

15.

20.

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

EJEMPLO

Se calienta hasta ebullición 1 g de 21 cloro-3beta,11beta,17a-trihidroxi-D-homopregn-5-en-20-ona en 12 cc de ciclohexanona y 30 cc de tolueno. Se separa por destilación 1 cc de disolvente, se adiciona 1 g de tercibutilato de aluminio y se hierve la mezcla bajo reflujo durante 3/4 de hora. Luego se vierte la mezcla sobre ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro de metileno. Se lava el extracto con solución de cloruro só-

25.

dico y agua, se seca y se evapora. Después de cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtiene 21-cloro-11beta,17a-dihidroxi-D-homopregn-4-en-3,20-diona; UV: epsilon₂₄₁ = 15900.

5. El material de partida puede prepararse como sigue:

Se oxida 3beta,11beta-dihidroxi-D-homopregn-5,17a-dieno con tetróxido de osmio y óxido de N-metil-morfolina/peróxido de hidrógeno para obtener 3beta,11beta,17a-trihidroxi-D-homopregn-5-en-20-ona de punto de fusión 244^o-247^o C.

10. Se hace reaccionar la 20-ona precedente en metanol con yodo en presencia de cloruro cálcico y óxido cálcico para obtener 21-diioduro el cual se convierte, mediante ebullición con acetato potásico en acetona, en la 21-acetoxi-3beta,11beta,17a-trihidroxi-D-homopregn-5-en-20-ona.

15. Se saponifica el 21-acetato precedente con carbonato potásico en metanol para obtener 3beta,11beta,17a,21-tetrahidroxi-D-homopregn-5-en-20-ona que se hace reaccionar en dimetilformamida con trifenilfosfina y tetracloruro de carbono para obtener 21-cloro-3beta,11beta-17a-trihidroxi-D-homopregn-5-en-20-ona.

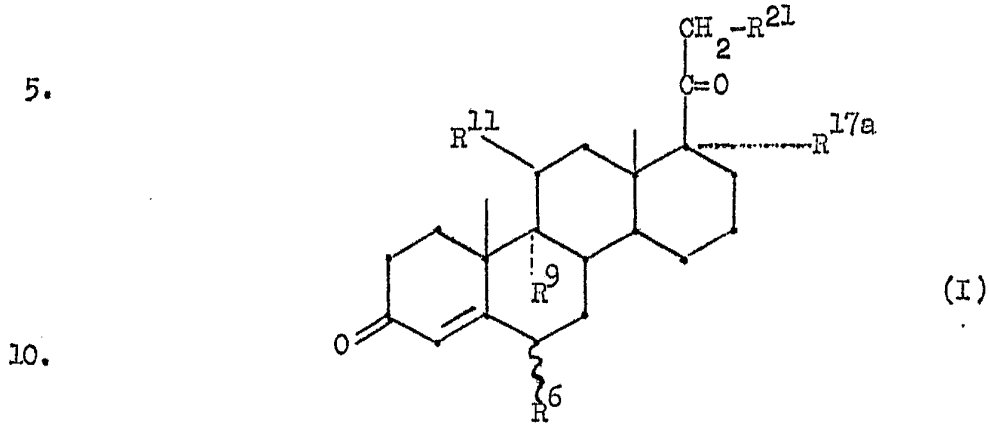
= . =

REIVINDICACIONES

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 430.370 de fecha 25 de Septiembre de 1974, con prioridad de la demanda de patente suiza nº 13.754/73 del

26 de Septiembre de 1973.

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



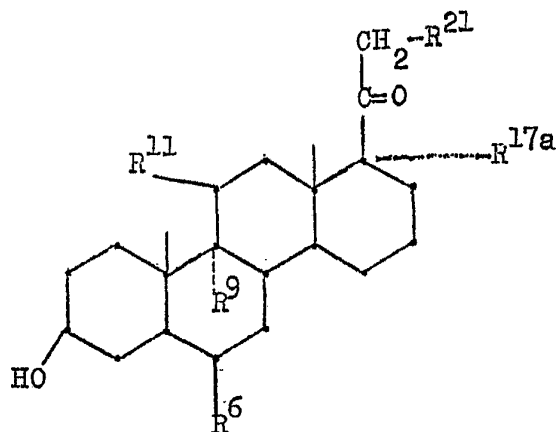
en la que

- R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metálico,
15. 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;
20. 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,
25. 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,

cuyo procedimiento comprende oxidar la agrupación 3-hidroxí-
-delta⁵ en un D-homosteroide de la fórmula general

5.



(XIV)

10.

en la que
 R^6 , R^9 , R^{11} , R^{17a} y R^{21} tienen el significado antes indi-
cado,

15.

para convertirle en la agrupación 3-ceto-delta⁴.

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

20.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 10 páginas foliadas y
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 Enero 1977

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORR