

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

- 5 OCT. 1978

(RAN 4104/146-000)



ESPAÑA

NUMERO	462076
FECHA DE PRESENTACION	2-9-77

10 A1

90 PRIORIDADES: 81 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
A 6560/76	3 Septiembre 1.976	Austria

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07S//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCIÓN

"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	Ulrich Kerb
Andor Fürst	Klaus Kieslich
Marcel Müller	Rudolf Wiechert

73 TITULAR (ES)

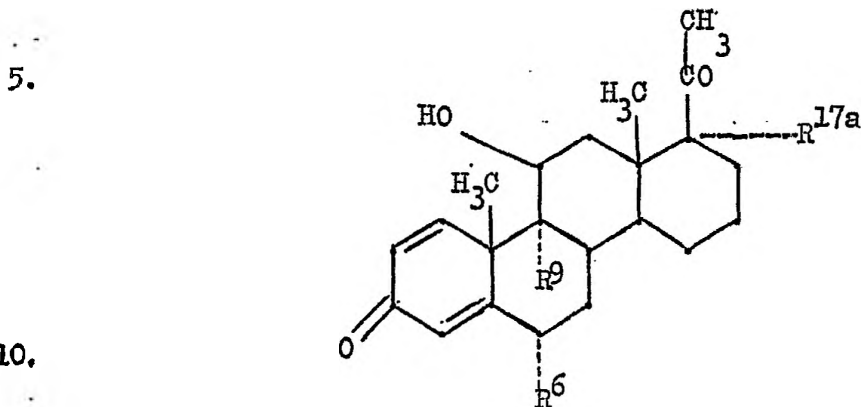
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos D-homosteroides de la serie pregnánica de la fórmula general



en donde

- 15.
- 20.
- 25.
- R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metílico;
- R^9 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro; y
- R^{17a} representa un grupo de hidroxilo o aciloxilo, con la salvedad de que, en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno en un compuesto 17a-hidroxílico, R^9 debe representar un átomo de flúor o cloro.

Un grupo aciloxílico puede derivarse de un ácido carboxílico alifático saturado ó insaturado, un ácido carboxílico cicloalifático, aralifático o aromático conteniendo, de preferencia, 15 átomos de carbono a lo sumo; Ejemplos de estos ácidos son ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido piválico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido onántico, ácido undecilénico, ácido oleico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido

ciclohexilpropiónico, ácido fenilacético y ácido benzoico. Los grupos aciloxílicos especialmente preferidos son los grupos alcanoloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono.

5. Ejemplos de D-homosteroides de la fórmula I proporcionados por el presente invento son:

la 17a-butiriloxi-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

10. la 6Alfa-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 6Alfa-cloro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 17a-butiriloxi-6Alfa-fluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

15. la 17a-valeriloxi-6Alfa-cloro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

20. la 9-cloro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 17a-butiriloxi-9-fluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 9-cloro-11Beta-hidroxi-17a-propioniloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

25. la 9-cloro-11Beta-fluoro-17a-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 17a-butiriloxi-9-cloro-11Beta-fluoro-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 11Beta,17a-dihidroxi-6Alfa-metil-D-homopregna-1,4-

-dien-3,20-diona,

la 17a-butiriloxi-11Beta-hidroxi-6Alfa-metil-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

5. la 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-6Alfa-metil-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 9-fluoro-11Beta-hidroxi-6Alfa-metil-17a-valeriloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

la 9-cloro-6Alfa-fluoro-11Beta-17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

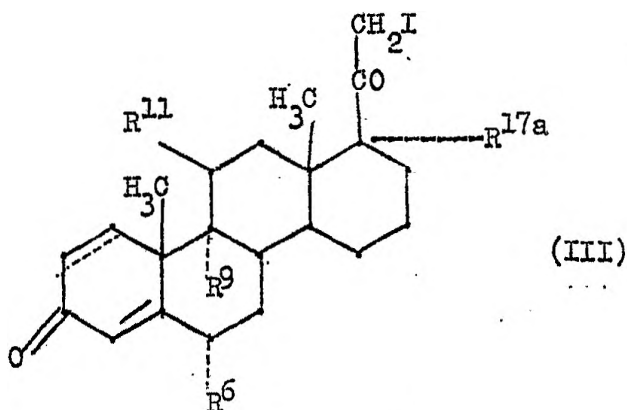
10. la 6Alfa-9-difluoro-11Beta-hidroxi-17a-propioniloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona.

Los D-homoesteroides de la fórmula I se preparan según esta invento:

reemplazando en un D-homoesteroide de la fórmula general

15. mula general

20.



25. el átomo de yodo por un átomo de hidrógeno, mediante tratamiento con un agente reductor y aislando un 17aAlfa-alcohol o 17aAlfa-éster obtenido de la fórmula I en dicha forma o en forma de un 17aAlfa-éster o 17aAlfa-alcohol de la fórmula I, respectivamente.

La sustitución del átomo de yodo en un D-homoes-

terolide de la fórmula III por un átomo de hidrógeno, de conformidad con la variante (b) del procedimiento, puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un agente de reducción tal como hidrosulfito sódico.

5. La saponificación facultativa de un grupo 17 α -Alfa-aciloxílico en un D-homoesteroide de la fórmula I, de conformidad con la variante (f) del procedimiento, puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, con solución acuoso-metanólica de carbonato potásico o solución de hidrogenocarbonato sódico.

10. La acilación facultativa de un grupo 17 α -hidroxil en un D-homoesteroide de la fórmula I puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo mediante tratamiento con un agente acilante tal como un cloruro de acilo o anhídrido de acilo en presencia de un agente aceptor de ácido (por ejemplo piridina o trietilamina) y un catalizador apropiado (por ejemplo p-dimetilaminopiridina) o en presencia de un catalizador de ácido fuerte (por ejemplo ácido p-toluensulfónico). En calidad de disolvente para la acilación pueden citarse los disolventes orgánicos que no contengan grupos hidroxílicos (por ejemplo hidrocarburos clorados tal como cloruro de metileno o hidrocarburos tal como benceno).

15. Los materiales de partida utilizados en el procedimiento precedente, siempre que no sean conocidos o no se describa su preparación más adelante, pueden prepararse en analogía a métodos conocidos o métodos descritos en los ejemplos siguientes.

Los D-homoesteroides de la fórmula I poseen

actividad inhibidora de la inflamación, y por consiguiente, pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de condiciones inflamatorias tal como eczemas.

- En general, los preparados farmacéuticos para
5. administración interna pueden contener de 0,01% a 5,0% de un D-homosteroide de la fórmula I. La dosis diaria puede variar entre 0,05 mg y 10,0 mg dependiendo de la condición que ha de tratarse y de la duración del tratamiento deseado. La cantidad de D-homosteroide de la
 10. fórmula I en preparados tópicos se encuentra, por lo general, en la gama de 0,0001 % en peso a 5% en peso, ventajosamente en la gama de 0,001% en peso a 0,5% en peso, y de preferencia en la gama de 0,01% en peso a 0,25% en peso.

15. Los D-homosteroides de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos 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 inerte orgánico o inorgánico apto para administración enteral, percutánea o parenteral, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar
20. forma de, por ejemplo, pomadas o soluciones, suspensiones o emulsiones. Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Pue-
- 25.

den contener también otros materiales de valor terapéutico.

Los ejemplos que siguen ilustran la forma en que pueden prepararse los D-homosteroides de la fórmula I.

Ejemplo 1

5. Se agitaron a 25°C durante 30 horas 4,9 g de 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-21-yodo-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, 80 cc de éter, 80 cc de benceno, 40 cc de agua y 40 cc de solución saturada de bisulfito sódico. Se diluyó con acetato de etilo la mezcla reaccional, se
10. separó, la fase acuosa y se la extrajo dos veces con acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo se lavaron dos veces con solución de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La filtración en gel de sílice y la cristalización a partir de acetona/hexano
15. no dieron 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 268-269°C; UV: $\epsilon_{239} = 15200$, $[\text{Alfa}]_D = +67^\circ$ (en metanol, c = 0,1%).

- El material de partida puede prepararse haciendo reaccionar 9-fluoro-D-homoprenandiolona [de punto de fusión
20. 241-246°C. $[\text{Alfa}]_D = +101^\circ$ (c = 0,1 % en dioxano); UV: $\epsilon_{238} = 14540$] con cloruro de metansulfonilo en piridina, para obtener la 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-21-metansulfonilo-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona y haciendo reaccionar ésta con yoduro sódico en acetona para formar
25. la 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-21-yodo-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 190°C (descomposición); $[\text{Alfa}]_D = +118^\circ$ (en dioxano, c = 0,1 %), UV: $\epsilon_{238} = 15750$.

De manera análoga de la 6Alfa-fluoro-11Beta,17a-

-dihidroxi-21-yodo-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona [de punto de fusión 175-177°; UV: $\epsilon_{243} = 15830$, $[\alpha]_D = +121^\circ$ (c = 0,1 % en dioxano)] se obtiene

5. la 6Alfa-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 183-184°; UV: $\epsilon_{242} = 14400$ $[\alpha]_D = +56^\circ$ (c = 0,1% en dioxano); y

10. de la 6Alfa,9-difluoro-11Beta,17a-dihidro-21-yodo-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona [punto de fusión 189°-190°C; UV: $\epsilon_{238} = 16750$; $[\alpha]_D = +115^\circ$ (c = 0,1% en dioxano)] se obtiene

15. la 6Alfa,9-difluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 230°-231°C; UV: $\epsilon_{238} = 16000$; $[\alpha]_D = +57^\circ$ (c = 0,1% en dioxano).

Ejemplo 2

De modo análogo al descrito en el ejemplo 9 se prepara la 9-cloro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 265-270°C (descomposición); UV: $\epsilon_{240} = 15080$, $[\alpha]_D = +94^\circ$ (c = 0,1 % en sulfóxido de dimetilo).

Ejemplo 3

De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1 se prepara la 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 268-269°C; UV: $\epsilon_{239} = 15200$, $[\alpha]_D = +67^\circ$ (c = 0,1 % en metanol).

Ejemplo 4

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 se prepara la 6Alfa-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-

-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 183-184°C; UV: $\epsilon_{242} = 14400$, $[\text{Alfa}]_D = +56^\circ$ ($c = 0,1\%$ en dioxano).

Ejemplo 5

Se disolvieron a -10°C, 1,1 g de 11Beta,17a-

5. -dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona en 6,2 cc de piridina y 0,474 cc de anhídrido de ácido trifluoroacético y se agitó durante 50 minutos a 0°C y bajo argón. Luego se vertió la mezcla reaccional en ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con cloruro de metileno.
10. Las soluciones de cloruro de metileno se lavaron neutramente con solución de bicarbonato sódico y solución de cloruro sódico, se secaron y se evaporaron. La cromatografía en gel de sílice dio 17a-hidroxi-11Beta-trifluoroacetoxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona pura, no cristalina; UV: $\epsilon_{239} = 14200$, $[\text{Alfa}]_D = +84^\circ$ ($c = 0,1\%$ en dioxano).

- Se disolvieron 1,2 g de 17a-hidroxi-11Beta-trifluoroacetoxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona en una mezcla de 12 cc de ácido butírico y 4,8 cc de anhídrido de
20. ácido trifluoroacético y se agitó a 50°C durante 4 horas. Luego se vertió la mezcla en piridina acuosa, se agitó durante 10 minutos, se acidificó con ácido clorhídrico 2-N y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se lavaron neutramente con solución de hidrocarbonato sódico y solución de cloruro sódico
25. se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La cromatografía del residuo en gel de sílice dió 17a-butiloxi-11Beta-trifluoroacetoxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona pura en forma de espuma. UV: $\epsilon_{240} = 13900$; $[\text{Alfa}]_D =$

+41° (c = 0,1 % en dioxano),

- En 55 cc de metanol y 4,2 cc de agua se trataron con 4,2 cc de solución saturada de hidrocarbonato sódico 1,1 g de 17a-butiriloxi-11Beta-trifluoroacetoxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona y se agitó a 25°C durante 48 horas. Luego se evaporó el metanol y se recogió el residuo en cloruro de metileno y agua. La solución de cloruro de metileno se lavó con solución diluida de cloruro sódico, se secó y se evaporó. Se obtuvo 17a-butiriloxi-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona en forma de espuma que resultó pura según cromatografía de capa delgada. UV: $\epsilon_{244} = 13940$; $[\text{Alfa}]_D = +22^\circ$ (c = 0,1 % en dioxano).

Ejemplo 6

15. En analogía con el Ejemplo 5, a partir de 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, se obtuvo
- la 17a-butiriloxi-9-fluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 187-188°C. UV: $\epsilon_{240} = 14000$; $[\text{Alfa}]_D = +13^\circ$ (c = 0,1 % en dioxano); y
20. a partir de 6Alfa,9-difluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona se obtuvo
- la 17a-butiriloxi-6Alfa,9-difluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 224°-225°C; UV: $\epsilon_{238} = 16400$; $[\text{Alfa}]_D = +14^\circ$ (c = 0,1% en dioxano).

Ejemplo 7

En analogía con los Ejemplos 5 y 6, a partir

de 6Alfa-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, se obtuvo

5. la 17a-butiriloxi-6Alfa-fluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 168-169°C; UV: $\epsilon_{242} = 16600$, $[\text{Alfa}]_D = +13^\circ$ (c = 0,1% en dioxano).

Ejemplo 8

Cuando, en el ejemplo 5, se utilizó ácido acético, ácido propiónico o ácido valérico en lugar de ácido butírico, entonces se obtuvo a partir de 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

10. la 17a-acetoxi-9-fluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 232-233°C; UV: $\epsilon_{239} = 13900$; $[\text{Alfa}]_D = +29^\circ$ (c = 0,1% en dioxano);

15. la 9-fluoro-11Beta-hidroxi-17a-propioniloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 204-205°C; UV: $\epsilon_{238} = 15100$; $[\text{Alfa}]_D = +23^\circ$ (c = 0,1% en dioxano); y

20. la 9-fluoro-11Beta-hidroxi-17a-valeriloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 144-146°C; UV: $\epsilon_{239} = 15400$; $[\text{Alfa}]_D = +17^\circ$ (c = 0,1% en dioxano).

Ejemplo 9

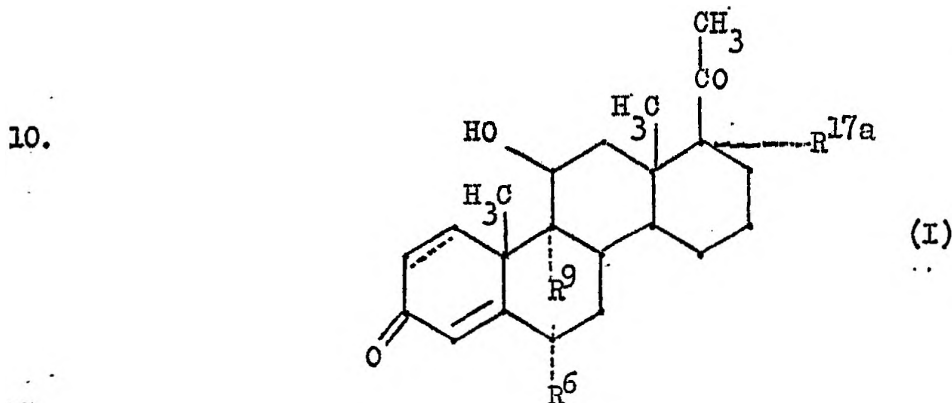
25. De modo análogo al descrito en el ejemplo 1 se obtiene la 11Alfa-acetoxi-11Beta-hidroxi-D-homo-1,4-pregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 218-219-220°C y $\epsilon_{244} = 15100$.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente en

5. Austria nº A 6560/76 del 3 Septiembre de 1976.

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



15.

en donde

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

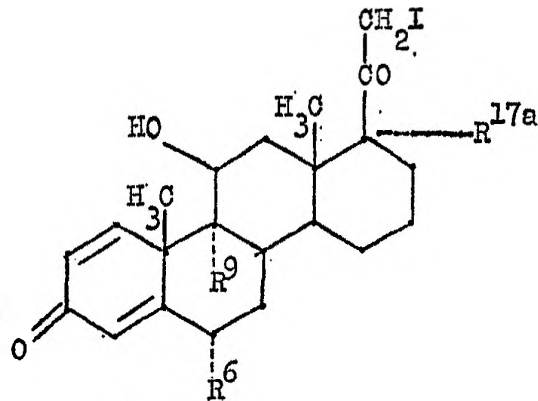
R⁹ representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro;

20.

R^{17a} representa un grupo de hidroxilo o aciloxilo con la salvedad de que, en donde R⁶ representa un átomo de nitrógeno en un compuesto 17a-hidroxílico, R⁹ debe representar un átomo de flúor o cloro,

25.

caracterizado porque comprende reemplazar el átomo de yodo en un D-homosteroide de la fórmula general



por un átomo de hidrógeno, mediante tratamiento con un agente reductor y aislar un 17aAlfa-alcohol o 17aAlfa-éster obtenido de la fórmula I en dicha forma o en forma de un 17aAlfa-éster o 17aAlfa-alcohol de la fórmula I, respectivamente.

2. Procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de su realización se prepara 17a-butiriloxi-11beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona.

15.

3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también preferentemente se prepara 17a-butiriloxi-9-flúor-11beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona.

20.

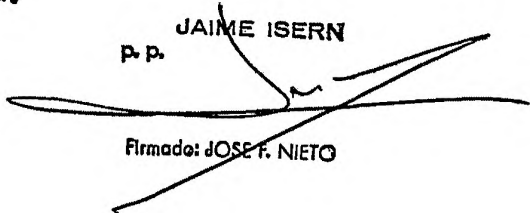
4. Procedimiento para la preparación de D-homosteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de Septiembre 1977

p.a.

JAIME ISERN
p.p.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several sweeping lines, is written over the typed name 'JAIME ISERN' and extends across the text 'Firmado: JOSE F. NIETO'.

Firmado: JOSE F. NIETO

000000
000000
000000
000000
000000
000000
000000
000000
000000
000000

A small, handwritten mark or signature in the bottom left corner of the page, consisting of a few intersecting lines.