

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

- 6 NOV 1978

NUMERO	469573	19 A1
FECHA DE PRESENTACION	8-5-78	

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

RAN 410/146-001

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
A 6560/76	3 Septiembre 1976	Austria

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7J5/00//AGAK31/57	Patente española nº 462.076 del 2-9-77

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 Ander Fürst Marcel Müller	Ulrich Kerb Klaus Kieslich Rudolf Wiechert

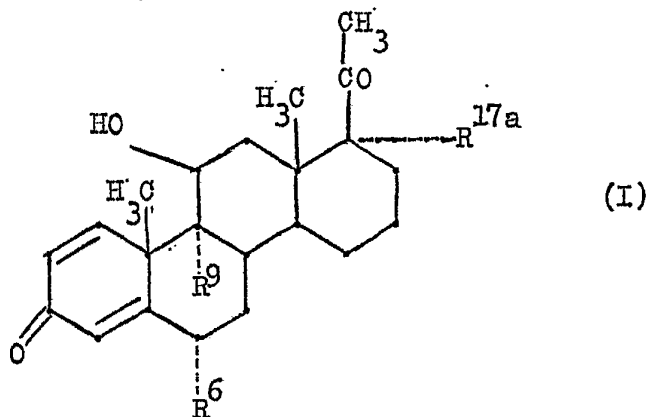
73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5.



10.

en donde

15.

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

R^9 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 R^6 representa un átomo de hidrógeno en un compuesto 17a-hidro-xílico R^9 debe representar un átomo de fluor o cloro.

25.

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 alcanoiloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono.

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

5. 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,
15. la 17a-butiriloxi-6Alfa-fluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,
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,
25. la 9-cloro-11Beta-hidroxi-17a-propioniloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,
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,

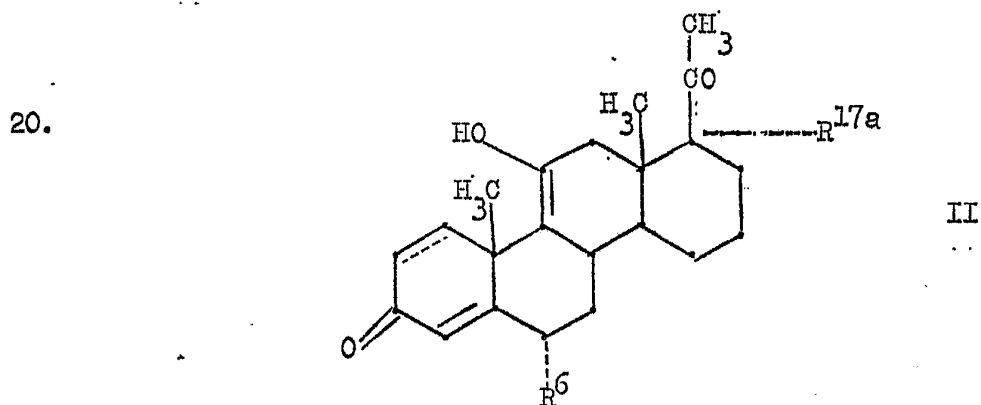
la 9-fluoro-11Beta-hidroxi-6Alfa-metil-17a-valeriloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,

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

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

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

15. Los D-homoesteroides de la fórmula I se preparan deshidrogenando un D-homoesteroide 1,2-saturado de la fórmula II



25. en la posición 1,2 en forma microbiológica o utilizando un agente deshidrogenante.

La 1,2-deshidrogenación de un D-homoesteroide 1,2-saturado de la fórmula II puede llevarse a cabo en for-

- ma de por sí conocida; por ejemplo, en forma microbiológica o utilizando un agente deshidrogenante tal como pentóxido de yodo, ácido periódico, dióxido de selenio, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona, cloranilo o tetraacetato de plomo. Los microorganismos apropiados para la 1,2-deshidrogenación son, por ejemplo, Schizomycetes, especialmente aquellos del género *Arthrobacter* (por ejemplo *A. simplex* ATCC 6946), *Bacillus* (por ejemplo *B. lentus* ATCC 13805 y *B. sphaericus* ATCC 7055), *Pseudomonas* (por ejemplo *P. aeruginosa* IFO 3505), *Flavobacterium* (por ejemplo *F. flavescens* IFO 3058), *Lactobacillus* (por ejemplo *L. brevis* IFO 3345) y *Nocardia* (por ejemplo *N. opaca* ATCC 4276).

- Los materiales de partida utilizados en el procedimiento precedente, siempre que no sean conocidos o no se describa su preparación mas 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 administración interna pueden contener de 0,01% a 5,0% de un D-homoesteroide 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-homoesteroide de la fórmula I en preparados tópicos se encuentra, por lo general, en la gama de 0,0001 % en peso a 5% en peso, venta-

josamente 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.

- 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 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. Pueden 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

- Se agitaron en reflujo durante 24 horas bajo argón 1 g de 6Alfa-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-4-en-3,20-diona y 660 mg de dióxido de selenio en 50 cc de butanol terciario y 0,5 cc de ácido acético glacial.
- Luego se filtró y evaporó la mezcla reaccional, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó consecutivamente con solución de bicarbonato sódico, agua, solución de sulfuro amónico enfriada con hielo, amoníaco diluido,

agua, ácido clorhídrico diluido y agua. Se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío. La cromatografía en gel de sílice dio 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 2

De modo análogo al ejemplo 1 se obtiene la 9-fluoro-11Beta, 17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 268-269°C; UV: $\epsilon_{329} = 15200$, $[\text{Alfa}]_D = +67^\circ$ (en metanol, c = 0,1%).

Ejemplo 3

De manera análoga al ejemplo 1 se obtiene 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); y

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

Ejemplo 4

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

Ejemplo 5

De modo análogo al ejemplo 1 se obtiene la 9-fluoro-11Beta, 17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-

-diona, de punto de fusión 268-269°C; UV: $\epsilon_{239} = 15200$, $[\text{Alfa}]_D = +67^\circ$ (c = 0,1% en metanol).

Ejemplo 6

De modo análogo al ejemplo 1 se obtiene 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 7

10. En analogía con el ejemplo 1 se obtiene 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

15. 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 8

20. En analogía con el ejemplo 1 se obtiene 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).

25.

Ejemplo 9

En analogía al ejemplo 1 se obtiene: 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);

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

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

Ejemplo 10

Un matraz Erlenmeyer y de 2 litros conteniendo 500 cc de una solución nutritiva (esterilizada durante 30 minutos a 120°C en una autoclave) constituida por peptona al 1,5%, infusión de maíz al 1,2% y sulfato de magnesio al 0,2%, ajustada a pH 6,5, se inoculó con un cultivo liofilizado de *Bacillus lentus* (ATCC 13805) y se sacudió a 30°C durante 24 horas. Luego se inoculó con el pre-cultivo antes citado un fermentador de acero inoxidable y

20. 20 litros conteniendo 15 litros de un medio nutritivo líquido (esterilizado a 121°C y 1,1 atmósferas) constituido por extracto de levadura al 0,2%, licor de infusión de maíz al 1% y azúcar de almidón al 0,1%, ajustado a pH 7,0. El cultivo se efectuó a 29°C con aireación y agitación y con la adición de aceite de silicona (Silicon SH) en calidad de agente antiespumante. Después de una fase de crecimiento de 6 horas se adicionó una solución de 1,6 g de 17aAlfa-acetoxi-11Beta-hidroxi-D-homo-4-pregna-3,20-diona en 50 cc de dimetilformamida. Después de 15 horas

25.

se extrajo el contenido del fermentador por dos veces con 10 litros de metil-isobutil-cetona cada vez y se evaporó el extracto en vacío. Para separar el aceite de silicona se lavó el residuo con hexano y se recristalizó en acetona/éter diisopropílico en presencia de carbón activo, obteniéndose 17 α -Acetoxi-11 β -hidroxi-D-homo-1,4-preg-nadien-3,20-diona de punto de fusión 218 $^{\circ}$ /219 $^{\circ}$ -220 $^{\circ}$ C y ϵ -silon = 15100.

244

10. El material de partida puede obtenerse como sigue:

Un matraz de Erlenmeyer de 2 litros conteniendo 500 cc de solución nutritiva (esterilizada durante 30 minutos a 120 $^{\circ}$ C en una autoclave) constituida por licor de infusión de maíz al 1%, polvo de soja al 1% y aceite de soja al 0,005%, ajustada a pH 6,2, se inoculó con un cultivo liofilizado de *Curvularia lunata* (NRRI 2380) y se sacudió en un sacudidor giratorio a 30 $^{\circ}$ C durante 72 horas. Luego se inoculó con el pre-cultivo antes citado un fermentador de acero inoxidable de 20 litros conteniendo 15 litros de un medio (esterilizado a 121 $^{\circ}$ C y 1,1 atmósfera) constituido por licor de infusión de maíz al 1%, azúcar de almidón al 0,5% y aceite de soja al 0,005%, ajustado a pH 6,2. El cultivo se efectuó durante 24 horas a 29 $^{\circ}$ C con aireación (10 litros/minuto), a 0,7 atmósferas y mientras se agitaba (220 revoluciones/minuto) con la adición de aceite de silicona (Silicon SH) en calidad de agente antiespumante. Se transfirió, bajo condiciones estériles, 1 litro del caldo de cultivo a 14 litros de un medio (esterilizado tal como se ha descrito anteriormente) constituido

- por licor de infusión de maíz al 1%, en polvo de soja al 1,25% y aceite de soja al 0,005% y cultivado bajo las mismas condiciones. Al cabo de 12 horas se adicionó una solución de 4 g de 17 α -Alfa-acetoxi-D-homo-4-pregneno-3,20-diona en 100 cc de dimetilformamida. Después de 52 horas se extrajo dos veces el contenido del fermentador mediante agitación con 10 litros de metil-isobutil-cetona cada vez y se evaporó el extracto a 50°C (temperatura del baño) en vacío. Para separar el aceite de silicona se lavó el residuo varias veces con hexano y se separó del material de partida sin reaccionar mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (elución gradiente: hexano + hexano / acetato de etilo 1 + (1/1)]. La 17 α -Alfa-acetoxi-11 β -hidroxi-D-homo-4-preneno-3,20-diona se recristalizó en éter isopropílico; punto de fusión 234 $^{\circ}$ /235 $^{\circ}$ -237 $^{\circ}$ C; ϵ psilon = 242
16700.

= . =

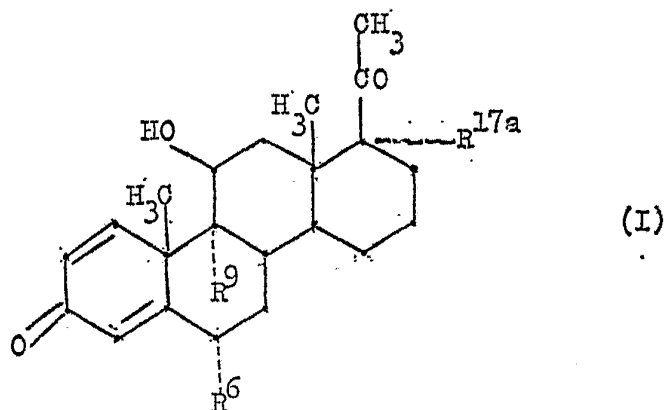
REIVINDICACIONES

- 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 462.076 del 2.9.77. con prioridad de la solicitud de patente en Austria nº A 6560/76 del 3 Septiembre de 1976.

25. 1. Un procedimiento para la preparación de D-homocosteroides de la fórmula general



5.



en donde

10.

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

R^9 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro;

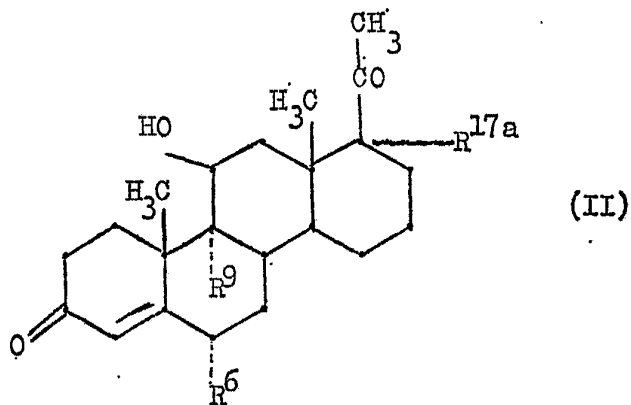
15.

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,

20. caracterizado porque comprende deshidrogenar un D-homosteroide 1,2-saturado de la fórmula II en la posición 1,2 por medios microbiológicos o utilizando un agente deshidrogenante

25.



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

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

4. Procedimiento para la preparación de D-homosteroides.

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 8 MAYO 1978

p.a.

JAIME ISERN
P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO