

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

6 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los
presente de... y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

RAN 4104/146-002

PATENTE DE INVENCION

11	NUMERO	15	AI
21	469574		
22	8-5-78		

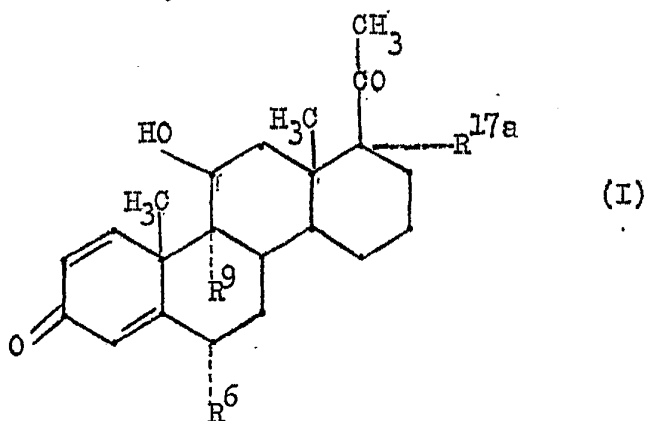
20 PRIORIDADES		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
A 6560/76	3 Septiembre 1976	Austria
24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J5/00//A61K31/54	Patente española nº 462.076 del 2-9-77
27 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE D-HOMOESTEROIDES"		
28 SOLICITANTE (S)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BASILEA (Suiza)		
29 INVENTOR (ES)		
Leo Alig	Ulrich Kerb	
Andor Fürst	Klaus Kieslich	
Marcel Müller	Rudolf Wiechert	
30 TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
31 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 flúor o cloro; y

R^{17a} representa un grupo de hidroxilo o aciloxilo.

20.

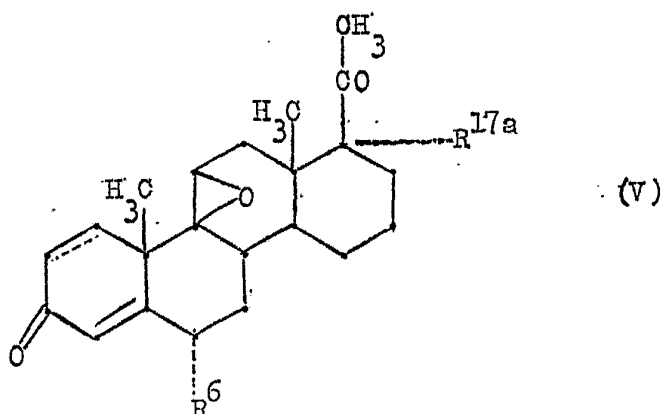
25.

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 alcanoloxílicos que contienen de 1 a 7 átomos de carbono.

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

- la 9-fluoro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona,
5. 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,
10. 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,
15. 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,
20. 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.
25. Los D-homoesteroides de la fórmula I pueden prepararse tratando un D-homoesteroide de la fórmula

5.



con fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno.

10. Para llevar a cabo el procedimiento, se disuelve convenientemente un D-homosteroide de la fórmula V en un disolvente apropiado (por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o una cetona tal como acetona) y se deja reaccionar con el reactivo que se le adiciona.
- 15.

- 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.
- 20.

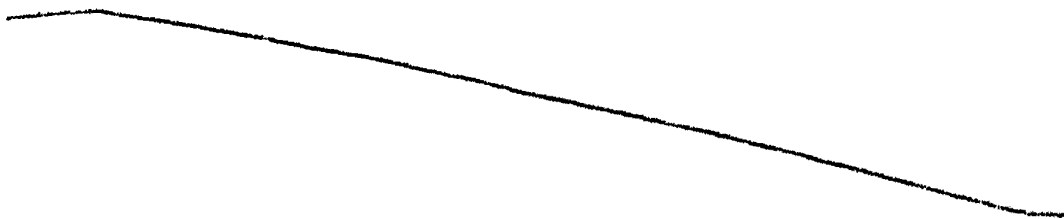
- Los D-homosteroides de la fórmula I poseen actividad inhibidora de la inflamación y, por consiguiente, pueden utilizarse, por ejemplo, para el tratamiento de condiciones inflamatorias tal como eczemas.
- 25.

En general, los preparados farmacéuticos para 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-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, 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.

- Los D-homoesteroides 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-homoesteroides de la fórmula I.



Ejemplo 1

- Se agitaron a 25°C durante 15 minutos 60 mg de 9,11Beta-epoxi-17a-hidroxi-D-homo-9Beta-pregna-1,4-dien-3,20-diona en 1,5 cc de ácido acético glacial y 0,15 cc de ácido clorhídrico al 37 %. Se virtió la mezcla reaccional en solución diluída de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las soluciones de cloruro de metileno se lavaron dos veces con solución diluída de cloruro sódico, se secaron y se evaporaron. A partir de acetona se obtuvo 9-cloro-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 265-270°C (descomposición); UV: $\epsilon_{240} = 15080$, $[\alpha]_D^{20} = +94^{\circ}$ (c = 0,1% en sulfóxido de dimetilo).

Ejemplo 2

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

Ejemplo 3

20. De modo análogo al 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: $\epsilon_{329} = 15200$, $[\alpha]_D^{20} = +67^{\circ}$ (en metanol, c = 0,1%).

Ejemplo 4

25. En 2 cc de una solución de 1 parte de urea y 1,3 partes de fluoruro de hidrógeno se agitaron a 25°C durante una hora 100 mg de 9,11Beta-epoxi-17a-hidroxi-D-homo-9Beta-pregna-1,4-dien-3,20-diona. Se virtió en agua la mezcla reaccional y se la extrajo como de costumbre con

cloruro de metileno. La cromatografía del punto bruto en gel de sílice dio 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).

5. El material de partida, 9,11Beta-epoxi-17a-hidroxi-D-homo-9Beta-pregna-1,4-dien-3,20-diona [de punto de fusión 179-180°C; UV: $\epsilon_{248} = 16060$, $[\alpha]_D = -15^\circ$ (c = 0,1% en dioxano)], se obtiene a partir de 10. 9-bromo-11Beta,17a-dihidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona y acetato potásico en alcohol, después de varias horas de calentamiento en reflujo.

Ejemplo 5

En analogía con el ejemplo 1 se obtiene

15. la 17a-butiriloxi-9-fluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona, de punto de fusión 187-188°C. UV: $\epsilon_{240} = 14000$; $[\alpha]_D = +13^\circ$ (c = 0,1% en dioxano); y

20. la 17a-butiriloxi-6Alfa,9-difluoro-11Beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 224-225°C; UV: $\epsilon_{238} = 16400$; $[\alpha]_D = +14^\circ$ (c = 0,1% en dioxano).

Ejemplo 6

De modo análogo al ejemplo 1 se obtiene:

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

la 9-fluoruro-11Beta-hidroxi-17a-propioniloxi-D-homo-

pregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 204^o-205^oC;
UV: $\epsilon_{238} = 15100$; $[\alpha]_D^{23} = +23^{\circ}$ (c = 0,1% en dioxano); y

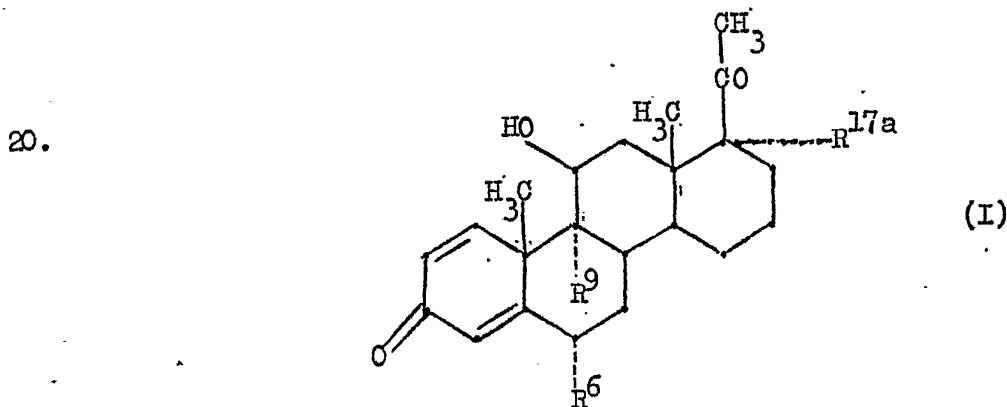
5. la 9-fluoro-11beta-hidroxi-17a-valeriloxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 144^o-146^oC;
UV: $\epsilon_{239} = 15400$; $[\alpha]_D^{17} = +17^{\circ}$ (c = 0,1% en dioxano).

= . =

REIVINDICACIONES

10. 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.

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



25.

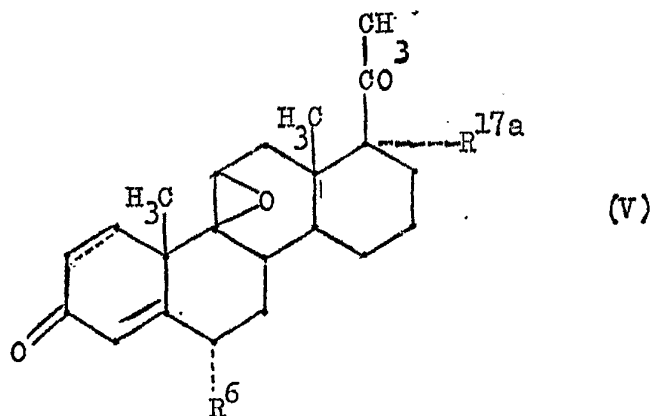
en donde

- R^6 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metílico;
 R^9 representa un átomo de flúor o cloro;

R^{17a} representa un grupo de hidroxilo o aciloxilo,

caracterizado porque comprende tratar un D-homoesteroide de la fórmula general

5.



10.

con un fluoruro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno.

15. 2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de realización se prepara la 17a-butiloxi-9-fluor-11beta-hidroxi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-diona.

3. Procedimiento para la preparación de D-homosteroides.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 8 MAYU 1978

JAIME ISERN
P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO