



366006

366006

SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I.P.C.
 CLASE C07 // A61
 SUBCLASE C // K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386.- PANAMA, Panama.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN ESTEROIDE".

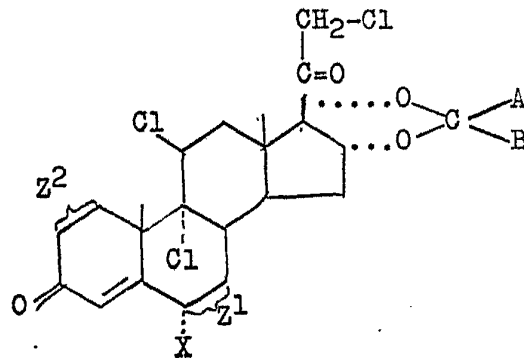
Prioridad: Patente estadounidense n.º 723.274 del 22-4-1968.



1 La presente invención se refiere a novedosos derivados de ciclopentanopolihidrofenantreno y a procedimientos para su preparación.

5 Más específicamente, la presente invención se refiere a las $9\alpha, 11\beta, 21$ -triclora- $16\alpha, 17\alpha$ -alquilidendioxi-pregn-4-en-3,20-dionas sustituidas en la posición C- 6α por fluor o cloro y a los correspondientes pregna-1,4-dienos, -4,6-dienos y -1,4,6-trienos de las mismas. Los compuestos de esta invención están representados por la siguiente fórmula estructural:

10



donde cada uno de los radicales A y B es hidrógeno o alquilo inferior, o A y B tomados juntos son tetrametileno o pentametileno; Z^1 es un enlace sencillo o un enlace doble carbono-carbono;

20

Z^2 es un enlace sencillo o un enlace doble carbono-carbono;

y

X es fluor o cloro.

25 El término "alquilo inferior" incluye metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo.

Los compuestos anteriores poseen un nivel extremadamente alto de actividad anti-inflamatoria por aplicación tópica, con un nivel bajo de actividad sistémica.

30 Por lo tanto, estos compuestos pueden emplearse para el tra

366006



1 tratamiento de alergias y condiciones dermatológicas inflama-
torias tales como dermatitis de contacto, dermatitis eczema
tosa, prurito anal, etc., con un mínimo, si existe, de desa
rreglo y/o efecto sistémicos. Estos compuestos pueden ad-
5 ministrarse tópicamente en forma de soluciones, suspensio-
nes, cremas, ungüentos, polvos, etc. Generalmente, en vis-
ta de su alta actividad, las composiciones contendrán has-
ta aproximadamente 0,25%, en peso, del esteroide activo.
Como es costumbre, la dosis precisa puede variar dependien-
do de la condición tratada, y para algunas de éstas tales
10 como terapia de mantenimiento de grandes áreas o terapia
oclusiva de recubrimiento se prefieren composiciones que
contienen aproximadamente 0,01% en peso, o menos. Por su-
puesto, se pueden incluir en composiciones adecuadas otros
15 agentes terapéuticos, como por ejemplo antibióticos tales
como la neomicina.

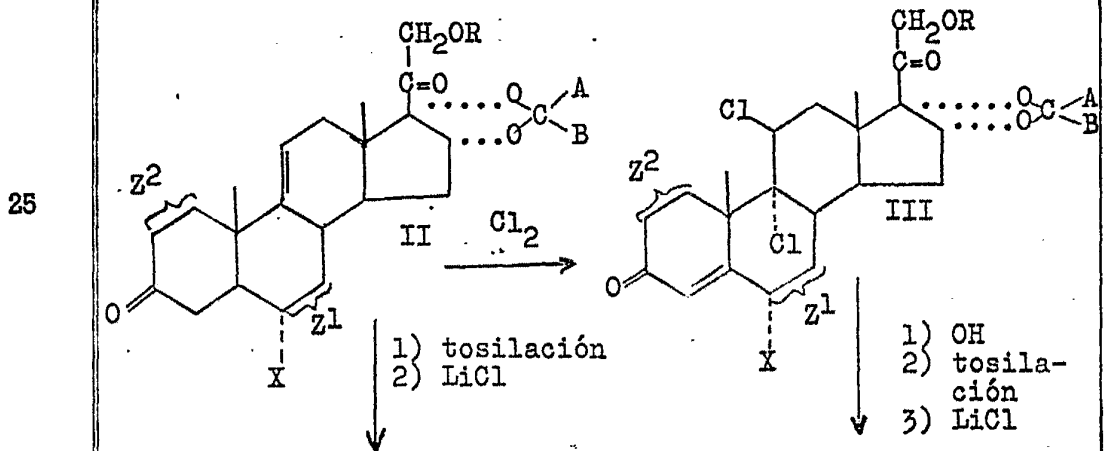
Los compuestos de la presente invención se pue-
den preparar químicamente de diversas maneras. Asi un 21-
acetato de 16 α ,17 α -alquilidendioxipregna-4,9(11)-dien-21-
20 ol-3,20-diona sustituido en C-6 α con fluor o cloro, o el
-1,4,9(11)-trieno, -4,6-9(11)-trieno o -1,4,6,9(11)-tetra-
eno correspondientes, se clora por ejemplo con cloro en
piridina y cloroformo, para dar el 9 α ,11 β -dicloro derivado
correspondiente. La posición C-21 se clora después de una
25 hidrólisis básica del grupo 21-acetoxi para dar el produc-
to intermedio 9 α ,11 β -dicloro-21-hidroxilado, que se con-
vierte en el correspondiente 21-alquil o -arilsulfonato,
tal como el mesilato o tosilato, el cual se trata con clo-
ruro de litio para dar la 9 α , 11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -al-
30 quilidendioxipregn-4-en-3,20-diona correspondiente susti-

366006



1 suida en C-6 α con fluor o cloro, o en aquellos casos en
 que se emplea como materia prima un -1,4,9(11)-trieno,
 -4,6,9(11)-trieno o -1,4,6,9(11)-tetraeno, la 9 α ,11 β ,21-
 5 tricloro-16 α ,17 α -alquilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
 9 α ,11 β , 21-tricloro-16 α ,17 α -alquilidendioxipregna-4,6-dien-
 3,20-diona o 9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -alquilidendioxipreg-
 na-1,4,6-trien-3,20-diona respectiva sustituida en C-6 α con
 fluor o cloro.

Alternativamente una 16 α ,17 α -alquilidendioxi-
 10 preгна-4,9(11)-dien-21-ol-3,20-diona sustituida en la po-
 sición C-6 α con fluor o cloro o el -1,4,9(11)-trieno,
 -4,6-9(11)-trieno o -1,4,6,9(11)-tetraeno, se convierte
 primero en el 21-cloro-derivado por el procedimiento de
 15 cloración en C-21 descrito anteriormente y el 21-cloro-
 4,9(11)-dieno, -1,4,9(11)-trieno, -4,6,9(11)-trieno o
 -1,4,6,9(11)-tetraeno resultantes se clora selectivamente
 en las posiciones C-9 y C-11 para dar la 9 α ,11 β ,21-tricloro-
 16 α ,17 α -alquilidendioxipregn-4-en-3,20-diona sustituida
 en la posición C-6 α con fluor o cloro, o el -1,4-dieno,
 20 -4,6-dieno o -1,4,6-trieno respectivo. Los procesos se
 ilustran por los siguientes esquemas de reacción:



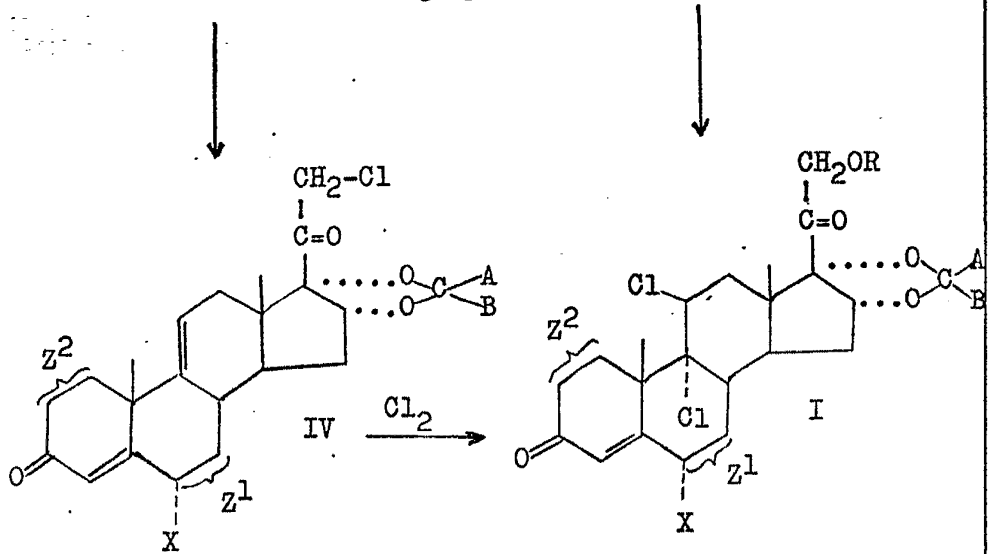
366006



1

5

10

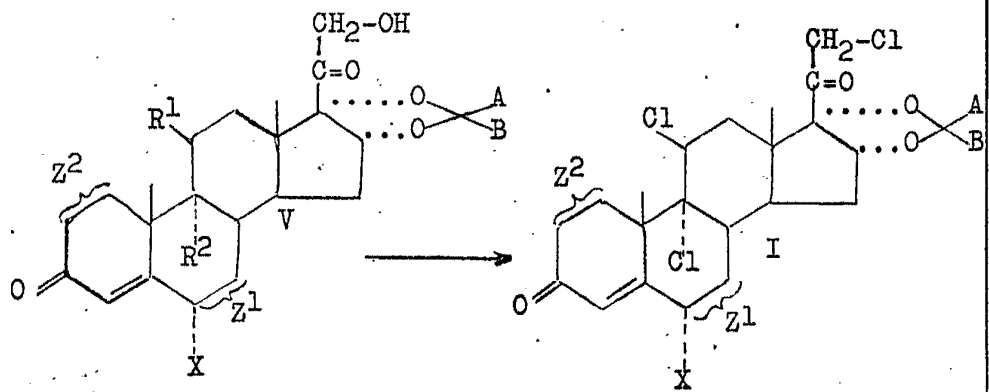


En lo anterior A, B, Z¹, Z² y X son los definidos previamente y R es hidrógeno o acilo v.g. acetilo, siendo R hidrógeno en la secuencia II → IV → I, y acilo en la secuencia II → III → I.

15

Incluido dentro de la presente invención está el novedoso proceso descrito anteriormente, e ilustrado por la siguiente ecuación para la preparación de un esteroide de fórmula I:

20



25

donde A, B, X, Z¹ y Z² son los definidos anteriormente y cada uno los radicales R¹ y R² es cloro, o R¹ y R² tomados juntos son un doble enlace carbono-carbono entre C-9 y

30

366006



1 3-11. Un esteroide de fórmula V se trata con un cloruro de
alquilsulfonilo o un cloruro de arilsulfonilo para dar el
21-alquilsulfonato o 21-arilsulfonato respectivo; el 21-al-
5 quilsulfonato o 21-arilsulfonato así obtenido se trata a
temperatura elevada con cloruro de litio en un disolvente
orgánico aprótico que posea una constante dieléctrica mayor
que 29 para dar el 21-cloro derivado correspondiente, con
la condición de que cuando R^1 y R^2 tomados juntos son un do-
ble enlace carbono-carbono, el 21-cloro derivado i.e., el
10 derivado 21-cloro- $\Delta^{9(11)}$ -esteroide debe tratarse adicional-
mente con cloro en un hidrocarburo halogenado como disol-
vente inerte, en presencia de una amina terciaria líquida,
para introducir los grupos 9α -cloro y 11β -cloro. En el pro-
ceso descrito anteriormente los compuestos de fórmula V se
15 tratan con por lo menos un equivalente molar de un cloruro
de alquilsulfonilo o un cloruro de arilsulfonilo; los 21-
alquilsulfonatos o 21-aril-sulfonatos así obtenidos se tra-
tan a temperatura elevada, preferiblemente entre 100°C y
la temperatura de reflujo, con por lo menos un equivalente
20 molar de cloruro de litio en por lo menos un equivalente
molar de un disolvente orgánico aprótico que posea una cons-
tante dieléctrica mayor de 29, ya sea solo o en combinación
con una cetona orgánica, y cuando R^1 y R^2 tomados juntos
son un doble enlace carbono-carbono, el 21-cloro derivado
25 se trata con por lo menos un equivalente molar de cloro a
aproximadamente 0°C .

Los disolventes orgánicos apróticos típicos
que poseen constantes dieléctricas mayores de 29 son los
dialquil sulfóxidos como dimetilsulfóxido y similares; ami-
30 das de ácidos N,N-dialquil carboxílicos tales como N,N-di-

-7 -
366006



1 metilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; alqu-2-en-nitri-
los tales como propenonitrilo y similares, alcanonitrilos
tales como acetonitrilo y similares, y hexaalquil-fosfora-
midas tales como hexametilfosforamida y similares. El di-
5 solvente orgánico aprótico preferido para el procedimiento
presente es la N,N-dimetilformamida.

Cetonas orgánicas son aquellas cetonas alifá-
ticas y cíclicas de 3 a 10 átomos de carbono. Cetonas orgá-
nicas representativas son: acetona, 2-butanona, 2-pentanona,
10 3-pentanona, 2-hexanona, 2-heptanona, 4-decanona, ciclopent-
tanona, ciclohexanona, etc. La cetona orgánica preferida
es acetona.

Son disolventes halogenados hidrocarbonados
inertes típicos que se usan en la última etapa los siguien-
15 tes: cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorobenceno,
cicloroetano y similares, y las aminas terciarias típicas
empleadas como disolvente son: piridina, trietilamina, qui-
noleina y similares; de preferencia el tratamiento con clo-
ro se efectua en cloroformo y piridina.

20 Son compuestos preferidos particularmente en
la presente invención los siguientes: 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-
triclora-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona,
6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-triclora-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna
-1,4-dien-3,20-diona, 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-triclora-16 α ,17 α -
25 isopropilidendioxipregna-4,6,7-dien-3,20-diona, 6 α -fluor-
9 α ,11 β ,21-triclora-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,6-
trien-3,20-diona, 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetraclora-16 α ,17 α -isopropi-
lidendioxipregn-4-en-3,20-diona, 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetraclora-
16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona, 6 α ,
30 9 α ,11 β ,21-tetraclora-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-4,6-



366006

1 dien-3,20-diona y 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -isopropi-
lidendioxipregna-1,4,6-trien-3,20-diona, y los 16 α ,17 α -ci-
clopentilidendioxi y 16 α ,17 α -ciclohexilidendioxy-derivados
respectivos.

5 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar
adicionalmente la naturaleza de esta invención. Sin embar-
go, estos ejemplos se presentan únicamente con fines de
ilustración, y por lo tanto no deberán considerarse como
una limitación al alcance de este invento:

10

EJEMPLO 1

15

A.- Se suspenden 19 g. de 6 α -fluor-16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-1,4,9(11)-trien-3,20-
diona en 152 ml. de metanol al que se le han agregado 475
mg. de sodio en 38 ml. de metanol. Esta mezcla de reacción
se agita durante 45 minutos a 20-25°C aproximadamente y
después se neutraliza con ácido acético. Después de evapo-
ración a sequedad el residuo se disuelve en cloruro de me-
tileno, y esta solución se lava con agua, se seca sobre
sulfato sódico y se concentra. Agregando metanol al concen-
trado y concentrando nuevamente se obtiene una suspensión
espesa, que se filtra. El sólido así recogido se lava con
metanol frío y se seca para dar 6 α -fluor-16 α ,17 α -isopropi-
lidendioxipregna-1,4,9(11)-trien-21-ol-3,20-diona p.f.
245°C (Desc.), $[\alpha]_D^{+24}$.

20

25

B.- A una solución enfriada de 3,4 g de 6 α -
fluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,9(11)-trien-21-
ol-3,20-diona en 20 ml. de cloroformo:piridina (9:1) se
agregan en pequeñas porciones 1,4 g. de cloruro de tosilo.
La mezcla de reacción se deja en reposo durante 14 horas
a 0°C y se lava después con ácido clorhídrico diluido,

30



1 agua y solución de bicarbonato sodico. Se elimina el cloro-
formo por evaporación bajo presión reducida y el residuo se
disuelve en acetona. Esta solución acetónica se agrega a
una suspensión a reflujo de 10 g. de cloruro de litio en
5 50 ml. de dimetilformamida. Después de calentar a reflujo
durante 5 horas se enfría la mezcla y se vierte en agua.
Se recoge por filtración el sólido formado, se seca y se
recristaliza de acetona-hexano, para dar 6 α -fluor-16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-21-cloropregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dio-
10 na.

C.- Se disuelven 5 g. de 6 α -fluor-16 α ,17 α ,iso-
propilidendioxi-21-cloropregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona
en 50 ml de cloroformo conteniendo 5 ml de piridina. La mez-
cla se mantiene a 0° durante 15 minutos mientras se hace
15 burbujear por la misma una corriente de cloro. Se vierte en-
tonces la mezcla en solución acuosa al 10% de ácido sulfú-
rico y se separa la capa orgánica. Esta capa se lava con
bicarbonato sódico acuoso al 5% y agua hasta neutralidad,
se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad para
20 dar 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona.

En forma similar se preparan: 6 α -fluor-9 α ,11 β ,
21-tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona,
6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipreg-
25 na-4,6-dien-3,20-diona, 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,
17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,6-trien-3,20-diona, 6 α ,9 α ,
11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-
diona, 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona, 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -
30 isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,20-diona y 6 α ,9 α ,11 β ,21-

366006

14



1 tetracloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,6-trien-
3,20-diona a partir de 6 α -fluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
21-acetoxipregna-4,9(11)-dien-3,20-diona, 6 α -fluor-16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-4,6,9(11)-trien-3,20-
5 diona, 6 α -fluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-
1,4,6,9(11)-tetraen-3,20-diona, 6 α -cloro-16 α ,17 α -isopropi-
lidendioxi-21-acetoxipregna-4,9(11)-dien-3,20-diona, 6 α -
cloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-1,4,9(11)-
trien-3,20-diona, 6 α -cloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-
10 acetoxipregna-4,6,9(11)-trien-3,20-diona, y 6 α -cloro-16 α ,17 α -
isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-1,4,6,9(11)-tetraen-
3,20-diona, respectivamente.

EJEMPLO 2

Sometiendo la 6 α -fluor-16 α ,17 α -isopropiliden-
15 dioxi-21-acetoxipregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona al proce-
dimiento de la parte C del Ejemplo 1 se obtiene la 6 α -fluor-
9 α ,11 β -dicloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-
1,4-dien 3,20-diona. Este compuesto se somete entonces a
los procedimientos de las partes A y B del Ejemplo 1 para
20 dar la 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendio-
xipregna-1,4-dien-3,20-diona, idéntica en todas sus propie-
dades físicas a la obtenida de acuerdo con la secuencia del
Ejemplo 1.

En forma similar se preparan: 6 α -fluor-9 α ,11 β ,
25 21-tricloro-16 α ,17 α -ciclopentilidendioxipregna-1,4-dien-
3,20-diona, 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -ciclohexi-
lidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona, 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-
tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,6-trien-3,20-
diona, 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
30 pregn-4-en-3,20-diona, 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -iso-



1 propilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona, 6 α ,9 α ,11 β ,21-
tetracloro-16 α ,17 α -ciclohexilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-
diona, 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -ciclopentilidendioxi-
pregna-4,6-dien-3,20-diona y 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,
5 17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,6-trien-3,20-diona a par-
tir de 6 α -fluor-16 α ,17 α -ciclopentilidendioxi-21-acetoxi-
pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona, 6 α -fluor-16 α ,17 α -ciclo-
hexilidendioxi-21-acetoxipregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona,
6 α -fluor-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-1,4,6,
10 9(11)-tetraen-3,20-diona, 6 α -cloro-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxi-21-acetoxipregna-4,9(11)-dien-3,20-diona, 6 α -cloro-
16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-1,4,9(11)-trien-
3,20-diona, 6 α -cloro-16 α ,17 α -ciclohexilidendioxi-21-acetoxi-
pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona, 6 α -cloro-16 α ,17 α -ciclo-
15 pentilidendioxi-21-acetoxipregna-4,6,9(11)-trien-3,20-diona
y 6 α -cloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-21-acetoxipregna-
1,4,6,9(11)-tetraen-3,20-diona.

EJEMPLO 3

Sometiendo la 6 α -cloro-16 α ,17 α -etilidendioxi-
21-acetoxipregna-4,6,9(11)-trien-3,20-diona al procedimien-
20 to del Ejemplo 1 se obtiene la 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,
17 α -etilidendioxipregna-4,6-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 4

Se repitió el Ejemplo 1 excepto que en la eta-
25 pa B una vez agregada la solución acetónica a la superficie
a reflujo de 10 g. de cloruro de litio en 50 ml. de dimetil-
formamida se continuó el reflujo durante media hora, al ca-
bo de la cual se enfrió la mezcla y se vertió en agua, con
resultados substancialmente iguales a los del Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

30



366006

1 Se repitió el Ejemplo 1 excepto que en la etapa B se agregó la solución acetónica a una suspensión de 10 g. de cloruro de litio en 50 ml. de dimetilformamida calentada a 150°C, y se mantuvo a 150°C durante 10 horas, al
5 cabo de las cuales se enfrió la mezcla y se vertió en agua, con resultados substancialmente iguales a los del Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

10 Se repitió el Ejemplo 1 excepto que en la etapa B la solución acetónica se agregó a una suspensión de 10 g. de cloruro de litio en 50 ml. de dimetilformamida calentada a 100°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 18 horas, al cabo de las cuales se enfrió la mezcla y se vertió en agua, con resultados substancialmente iguales a los
15 del Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

20 Se disuelven 75 mg. de 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 39,38 g. de propilenglicol, con agitación a 80°C. Se
25 agrega entonces con agitación una masa fundida filtrada de 75 g. de ácido esteárico, 39 g. de Span 60, 7,5 g. de Span 80, 21 g. de Tween 60 y 375 mg. de propilparabeno. Se agrega luego una solución de 1,35 g. de metilparabeno en 555 g. de agua estéril desionizada. La mezcla se deja enfriar
30 a una temperatura de 25-30°C, manteniendo la agitación, solidificando aproximadamente a 50°C. Se agrega entonces lentamente y con agitación una solución de 75 mg. de ácido cítrico anhidro en 15,5 g. de agua estéril desionizada. Se ajusta el peso de esta mezcla a 750 g. con agua estéril desionizada, para producir una crema al 0,01%, adecuada para

366006



1 terapia de mantenimiento y terapia oclusiva de varias der-
matosis.

5 Empleado 187,5 mg. de esteroide en el proce-
dimiento anterior, se obtiene una crema al 0,025%, adecua-
da para terapia auxiliar en dermatosis agudas o crónicas.

EJEMPLO 8

10 Se agregan 25 mg. de $6\alpha, 9\alpha, 11\beta, 21$ -tetracloro-
 $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona, pre-
viamente molidos en un molino de bolas a un tamaño de par-
tícula inferior a 10 micras y 575 mg. de sulfato de neomi-
cina micronizado en forma similar, a 3,4 g. de petrolato
blanco U.S.P. que se ha fundido previamente a una tempera-
tura de 50-55°C. Esta mezcla se revuelve concienzudamente
15 y se pasa por un molino coloidal Eppenbach. El molino se en-
juaga después con 96 g. de petrolato blanco fundido dividi-
do en 4 porciones. Estos lavados se combinan con la mezcla
principal y la masa total se agita hasta que alcanza la
temperatura ambiente. El ungüento resultante al 0,05% es
conveniente para el tratamiento de dermatosis inflamatorias
20 complicadas por infección en que se desea un efecto emolien-
te o de lubricación.

EJEMPLO 9

25 Se calientan 95 ml. de propilenglicol U.S.P.
a 90°C durante 20 minutos y se enfrian luego a 60°C. En
este líquido se disuelven con agitación 10 mg. de 6α -fluor-
 $9\alpha, 11\beta, 21$ -tricloro- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxipregna-1,4,6-
trien-3,20-diona y 10 mg. de ácido cítrico anhidro U.S.P.
Se ajusta el volumen de la solución resultante a un total
de 100 ml. por adición de propilenglicol y se deja que ad-
quiera la temperatura ambiente. La solución resultante al
30

366006



1 0,01% puede emplearse para el tratamiento de dermatosis inflamatorias en escoriaciones o sitios velludos.

EJEMPLO 10

5 Se repite la parte B del Ejemplo 1 excepto que se reemplaza la dimetilformamida por dimetilsulfóxido, obteniéndose los mismos resultados.

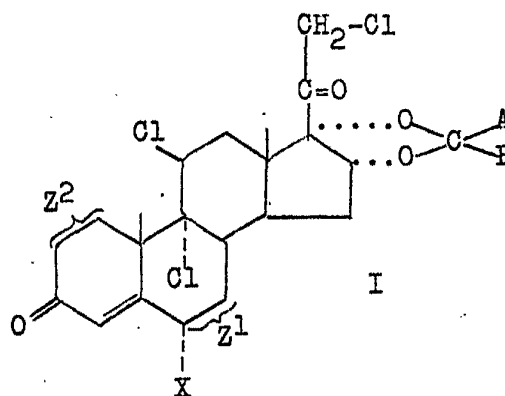
EJEMPLO 11

10 Se repite el procedimiento descrito en la parte B del Ejemplo 1, pero el residuo no se disuelve en acetona sino en 100 ml. de dimetilformamida y la solución resultante se calienta a reflujo con una suspensión de 10 g. de cloruro de litio en 50 ml. de dimetilformamida, obteniéndose substancialmente los mismos resultados.

15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1.- Un procedimiento para la preparación de un esteroide de fórmula:



30 donde cada uno de los radicales A y B es hidrógeno o alquilo inferior; o A y B tomados juntos son tetrametileno o pentametileno; Z¹ es un enlace sencillo o un enlace doble carbono-carbono; Z² es un enlace sencillo o un enlace doble

366006

14



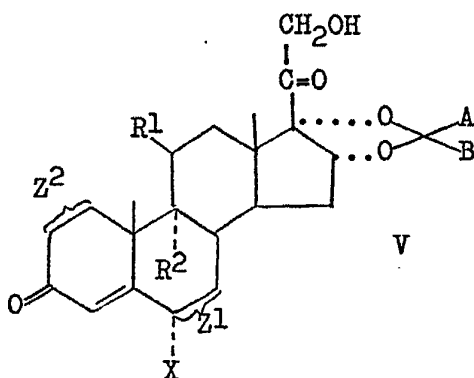
1

carbono-carbono y

X es fluor o cloro, cuyo procedimiento consiste en:

A.- Tratar un esteroide de fórmula:

5



10

donde A, B, X, Z¹ y Z² son los definidos anteriormente y cada uno de los radicales R¹ y R² es cloro, o R¹ y R² tomados juntos son un doble enlace carbono-carbono entre las posiciones C-9 y C-11, con un cloruro de alquilsulfonilo o un cloruro de arilsulfonilo para dar el 21-alquilsulfonato o 21-arilsulfonato correspondiente, y

15

B.- Tratar el 21-alquilsulfonato o 21-arilsulfonato así preparado a una temperatura elevada con cloruro de litio en un disolvente orgánico aprótico que posea una constante dieléctrica mayor de 29 para dar el 21-cloro-derivado correspondiente, con la condición de que cuando R¹ y R² tomados juntos son una doble enlace carbono-carbono el 21-cloro-derivado se trata adicionalmente con cloro en un disolvente hidrocarbonado halogenado inerte y en presencia de una amina terciaria.

20

25

2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que en la etapa (A) el esteroide de fórmula V se trata con por lo menos un equivalente molar de un cloruro de alquilsulfonilo o un cloruro de arilsulfonilo; en la etapa (b) el 21-alquilsulfonil o 21-arilsulfonil-de-

30

366006



1 derivado así obtenido se caliente a reflujo con por lo menos
un equivalente molar de cloruro de litio en por lo menos un
equivalente molar de dimetilformamida, ya sea sola o en com
5 binación con una cetona orgánica, y cuando R^1 y R^2 tomados
juntos son un doble enlace carbono-carbono el 21-cloro-de-
derivado se trata con por lo menos un equivalente molar de
cloro en cloroformo y piridina a $0^{\circ}C$ aproximadamente.

10 3.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo, X
es fluor, Z^1 y Z^2 son enlaces sencillos y R^1 y R^2 son clo-
ro.

15 4.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo, X
es fluor; Z^1 es un doble enlace carbono-carbono; Z^2 es un
enlace sencillo y R^1 y R^2 son cloro.

20 5.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo, X
es fluor, Z^1 es un enlace sencillo, Z^2 es un enlace doble car-
bono-carbono; y R^1 y R^2 son cloro.

25 6.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo, X
es fluor; Z^1 y Z^2 son dobles enlaces carbono-carbono y R^1
y R^2 son cloro.

30 7.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo,
X es cloro Z^1 y Z^2 son enlaces sencillos y R^1 y R^2 son clo-
ro.

 8.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo,
X es cloro; Z^1 es un doble enlace carbono-carbono; Z^2 es un



1 enlace sencillo carbono-carbono y R^1 y R^2 son cloro.

9.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo,
X es cloro; Z^1 es un enlace sencillo, Z^2 es un enlace doble
5 carbono-carbono y R^1 y R^2 son cloro.

10.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo, X
es cloro; Z^1 y Z^2 son enlaces sencillos carbono-carbono y
 R^1 y R^2 son cloro.

10 11.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo, X
es fluor; Z^1 y Z^2 son enlaces sencillos carbono-carbono y
 R^1 y R^2 tomados juntos son un enlace doble carbono-carbono.

15 12.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 2 en el que en la fórmula V, A y B son metilo, X
es fluor, Z^1 es un enlace sencillo carbono-carbono, Z^2 es
un enlace doble carbono-carbono y R^1 y R^2 tomados juntos
son un enlace doble carbono-carbono.

20 13.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 11 con la excepción de que X es cloro en vez de
fluor.

14.- El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 12 con la excepción de que X es cloro en vez de
fluor.

25 15.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1 donde A y B son metilo, o A y B tomados juntos
son tetrametileno o pentametileno.

30 16.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1, en el que el compuesto es 6 α -fluor-9 α ,11 β -21-
triclora-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona.

366006



1 17.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

5 18.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,20-diona.

10 19.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6 α -fluor-9 α ,11 β ,21-tricloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,6-trien-3,20-diona.

15 20.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-4-en-3,20-diona.

21.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,-dien-3,20-diona.

20 22.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-4,6-dien-3,20-diona.

25 23.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6 α ,9 α ,11 β ,21-tetracloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,6-trien-3,20-diona.

30 24.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ES-

366006



1

TEROIDE".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria, que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 14 Abril 1.969

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30