

372361

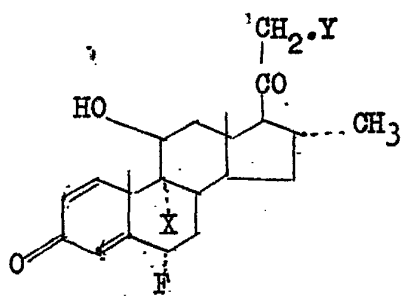
30 SEP 1969

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>k</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 DE una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
 lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN 65,  
Müllerstrasse, 170/172 y 4619 BERGKAMEN,  
Waldstrasse, 14, (Alemania); por: "PROCE-  
 DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
 6,9,21- TRIHALOGENO-ESTEROIDES".-

.. ..

El invento concierne a 6,9,21-trihalógenoesteroides  
 de la fórmula



(I)

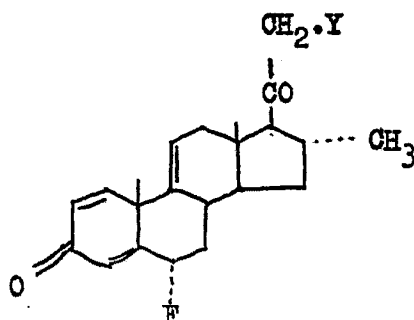
en que X significa un átomo de flúor, cloro o bromo e Y signi-  
 fica un átomo de cloro o de flúor.

Además el presente invento concierne a un procedi-  
 miento para la preparación de los nuevos 6,9,21-trihalogenoes-  
 teroides de la fórmula general I, que está caracterizado porque,



de manera de por sí conocida, al doble enlace en posición 9,11 de un esteroide de partida de la fórmula general

5



(II)

se adiciona ácido hipohalogenoso HOX', en que X' significa un átomo de cloro o de bromo, y - caso de que en los productos por último deseados X signifique un átomo de flúor - se transforma el compuesto 9 $\alpha$ -cloro- o 9 $\alpha$ -bromo-11 $\beta$ -hidroxílico, también de manera de por sí conocida, en el 9,11-epóxido, y finalmente se abre el anillo epóxido con fluoruro de hidrógeno.

La adición de ácido hipohalogenoso al doble enlace en posición 9,11 de II se lleva a cabo según los métodos de trabajo conocidos generalmente para ello, preferiblemente por tratamiento del doble enlace 9,11 con reactivos que, según es conocido, liberan HOX' en el curso de la reacción, tales como por ejemplo dibromodimetilhidantoína, N-X'-acilamida especialmente N-bromo- (o cloro)acetamida o N-X'-acilimida, especialmente N-bromo-(o cloro-)succinimida.

Caso de que los 6,9,21-trihalógenoesteroides por último deseados deban ser compuestos 9 $\alpha$ -fluorados, después de tener lugar la adición de HOX' al doble enlace 9,11, se cierra, de manera también conocida, el grupo 9 $\alpha$ -bromo-(o cloro-) 11 $\beta$ -OH, por ejemplo por tratamiento con reactivos básicos



tales como NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetato de potasio piridina, etc., preferiblemente a temperatura de reacción elevada, para formar el anillo 9,11-óxido, el cual a continuación es convertido mediante ácido fluorhídrico, en el grupo 11β-OH-9α-flúor.

5 Los nuevos 6,9,21-trihalogenoesteroides de acuerdo con el invento, de la fórmula general I indicada, se caracterizan por una alta actividad inhibidora de la inflamación, tal como se demuestra en la tabla dada a continuación con el ejemplo de la 6α-flúor-9α,21-dicloro-11β-hidroxi-16α-metil-1,4-pregnadien-3,20-diona (b), de acuerdo con el invento, en 10 comparación con la 6α-flúor-11β,21-dihidroxi-16α-metil-1,4-pregnadien-3,20diona (a) conocida. En este caso se determinó la intensidad de acción según el conocido ensayo de vasoconstricción, valorándose la vasoconstricción de pequeña, 15 media y alta graduación entre 0 y 100, con personas de ensayo masculinas sanas con una edad de 18 a 38 años. La sustancia activa fué aplicada en un vehículo de base para ungüentos de agua-aceite, siendo la concentración de 0,01, 0,001 y de 0,0001%.

20

T A B L A

Sustancia activa	Dosis en %	Tiempo de observación en horas						
		1	2	3	4	5	6	7
25 a) 6α-flúor-11β,21-dihidroxi-16α-metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,01	0	25	40	50	100		
	0,001	0	20	55	75	100		
	0,0001	0	15	25		50	90	100
30 b) 6α-flúor-9α,21-dicloro-11β-hidroxi-16α-metil-1,4-pregnadien-3,20diona	0,01	12	47	89	100			
	0,001	11	44	72	100			
	0,0001	0	29	48	88	100		



Los resultados del ensayo muestran que los 6,9,21-trihalógenoesteroides de acuerdo con el invento, en comparación con la sustancia b) conocida, poseen una intensidad de actividad claramente superior en todos los márgenes de dosis.

5 Además de ello, están caracterizados por un comienzo de actividad más temprano y alcanzan también con mayor rapidez su máximo de actividad. Los compuestos no causan ninguna retención de sodio. Poseen ligeras actividades diuréticas. Los nuevos compuestos - en combinación con los vehículos o excipientes

10 y agentes de dilución usuales en la farmacia galénica - son bien apropiados para el tratamiento, por ejemplo,

a) localmente: de dermatitis por contacto, eczemas de los más diferentes tipos, neurodermatitis, eritrodermia, quemaduras pruritus vulvae et ani, Rosacea, Eritematodes cutaneus,

15 Psoriasis, Lichen ruber planus verrucosus;

b) oralmente: de poliartritis agudas y crónicas, neurodermitis, asma bronquial, fiebre de heno, etc.

Los productos de partida de la fórmula general II utilizados para la preparación de los 6,9,21-trihalógenoesteroides tampoco han sido descritos anteriormente. Pueden ser

20 preparados, por ejemplo, a partir de la conocida 6 $\alpha$ -flúor-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona según métodos de trabajo de por sí conocidos: por saponificación del grupo 21-aciloxi, por ejemplo en metanol/cloruro de metileno con hidróxido de potasio a 0-5 $^{\circ}$ C, con formación del

25 21-alcohol (P. de f. 190-192 $^{\circ}$ C) y por nueva esterificación del grupo 21-hidroxilo liberado con cloruros de sulfonilo, por ejemplo con cloruro de ácido metanosulfonilo, en piridina a 0-5 $^{\circ}$ C, se obtiene en primer lugar 6 $\alpha$ -flúor-21-mesiloxi-16 $\alpha$ -

30 metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20 diona (P. de f. 149-150 $^{\circ}$ C).



El grupo 21-mesiloxi es intercambiado finalmente por el átomo de halógeno por último deseado, por ejemplo en dimetilformamida preferiblemente a temperatura elevada: por ejemplo, con hidrógeno-fluoruro de potasio se obtiene el correspondiente compuesto 21-fluorado, con cloruro de litio se obtiene el correspondiente compuesto 21-clorado. El compuesto 21-clorado se puede preparar, sin embargo, también a partir del 21-alcohol (p. de f. 190-192°C) por tratamiento con cloruro de tionilo en piridina.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar con más detalle el presente invento.

Ejemplo 1

5,5 g de 6 $\alpha$ -flúor-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,9-(11)-pregnatrien-3,20 diona (p.de f. 208-209°C) son disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano, son mezclados con 5,5 g de N-clorosuccinimida y 44 ml de ácido perclórico 1 N, y son agitadas durante 2,5 horas a 35°C. La solución de reacción es vertida en agua helada, la sustancia precipitada es filtrada con succión, es lavada hasta quedar neutra y es secada. La 6 $\alpha$ -flúor-9,21-dicloro-11  $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20 diona, así obtenida, es recristalizada a partir de acetona-hexano; p. de f. 233-235°C; rendimiento: 90% de la teoría; U. V. :  $\epsilon_{238} = 15.800$ .

Ejemplo 2.-

7 g de 6 $\alpha$ -flúor-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona son disueltos en 150 ml de tetrahidrofurano, son mezclados con 10,5 g de N-bromosuccinimida y 65 ml de ácido perclórico 1 N y son agitados durante 15 minutos a 35°C. La solución de reacción es vertida en agua helada, se añade sulfito de sodio y se agita durante 30 minutos. La sustancia precipitada



es filtrada con succión, es lavada hasta quedar neutra y es seca-  
da. Después de recristalizar a partir de acetona-hexano se  
obtienen 6,9 g de  $6\alpha$ -fluor-21-cloro-9-bromo-11 $\beta$ -hidroxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20 diona; p. de f. 218 $^{\circ}$ C (con  
5 descomposición); U.V.:  $\epsilon_{241} = 14.500$ .

### Ejemplo 3

8,6 g de  $6\alpha$ -fluor-21-cloro-9-bromo-11 $\beta$ -hidroxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20 diona son calentados bajo  
reflujo durante 45 minutos en 160 ml de etanol y 40 ml de  
10 tetrahidrofurano con 16 g de acetato de potasio. La mezcla  
de reacción es introducida con agitación en agua helada,  
el precipitado separado es filtrado con succión, es lavado  
con agua y es secado. El producto crudo aislado es cromato-  
grafiado sobre gel de sílice. Por elución con mezclas de  
15 hexano/acetona se obtiene la  $6\alpha$ -fluor-21-cloro-9,11 $\beta$ -epoxi-  
16 $\alpha$ -metil-9 $\beta$ -pregna-1,4-dien-3,20-diona; p. de f. 139-  
139,5 $^{\circ}$ C (éter isopropílico); U.V.:  $\epsilon_{248} = 15.800$ .

15 ml de dimetilformamida son enfriados a -15 $^{\circ}$ C  
y son mezclados bajo agitación con 15 ml de fluoruro de  
20 hidrógeno. A esta mezcla se añaden gota a gota 3,15 g de  
 $6\alpha$ -fluor-21-cloro-9,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-9 $\beta$ -pregna-1,4-dien-  
3,20-diona disueltos en 5 ml de dimetilformamida, y se  
dejan reposar durante 18 horas a 5 $^{\circ}$ C y durante 9 horas a  
20 $^{\circ}$ C.

25 La solución de reacción es vertida en agua helada/  
bicarbonato de potasio, la sustancia precipitada en este  
caso es filtrada con succión, es secada y es recristalizada  
a partir de acetona/hexano. La  $6\alpha$ ,9-difluor-21-cloro-11 $\beta$ -  
hidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona así obtenida



funde a 215-216°C (con descomposición); U.V.:  $\epsilon_{238} = 16.200$ ;  
Rendimiento 80% de la teoría.

Ejemplo 4

3 g de 6 $\alpha$ -21-difluor-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-pregna-  
5 trien-3,20 diona (p. de f. 229-231°C) son hechos reaccionar  
en 70 ml de tetrahidrofurano con 3 g de N-clorosuccinimida  
y 24 ml de ácido perclórico 1N y son tratados tal como se  
describe en el ejemplo 1. La 6 $\alpha$ ,21-difluor-9-cloro-11 $\beta$ -  
hidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona así obtenida  
10 funde, después de recrystalizar a partir de acetona-benceno,  
a 255-256°C; U.V.:  $\epsilon_{238} = 15.900$ ; rendimiento: 65% de la  
teoría.

Ejemplo 5

9,8 g de 6 $\alpha$ ,21-difluor-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-preg-  
15 natrien-3,20-diona son agitados a 35°C durante 10 minutos  
en 210 ml de tetrahidrofurano con 14,7 g de N-bromosuccinimida  
y 91 ml de ácido perclórico 1 N y son tratados tal como se  
describe en el ejemplo 2. La 6 $\alpha$ ,21-difluor-9-bromo-11 $\beta$ -hidro-  
xi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20 diona así obtenida es  
20 recrystalizada a partir de acetona; p. de f. 210°C (con des-  
composición); rendimiento 98% de la teoría.

Ejemplo 6

10 g de 6 $\alpha$ ,21-difluor-9-bromo-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -  
metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar en  
25 250 ml de etanol y 100 ml de tetrahidrofurano con 20 g  
de acetato de potasio anhidro, son calentados bajo reflujo  
durante 60 minutos, y son tratados tal como se describe  
en el ejemplo 3. La 6 $\alpha$ ,21-difluor-9,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-  
-9 $\beta$ -pregna-1,4-dien-3,20-diona así obtenida funde a 177-179°C.  
30 Rendimiento 92% de la teoría.



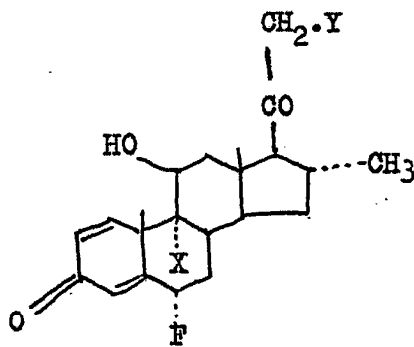
7,6 g de  $6\alpha$ -21-difluor -9,11 $\beta$  -epoxi-16 $\alpha$ -metil-  
 9  $\beta$ -pregna-1,4-dien-3,20-diona son incorporados a  $-20^{\circ}\text{C}$   
 en una mezcla de 40 ml de dimetilformamida y 40 ml de  
 fluoruro de hidrógeno y son agitados durante 24 horas  
 5 a la temperatura ambiente. El tratamiento de la mezcla  
 de reacción se llevó a cabo tal como se describe en el  
 ejemplo 3. La  $6\alpha$ ,9,21-trifluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-  
 1,4-pregnadien-3,20-diona así obtenida es recristalizada  
 a partir de acetona/hexano y funde a  $287-289^{\circ}\text{C}$  con descom-  
 10 posición. Rendimiento 80% de la teoría.

. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
6,9,21-trihalógenoesteroides de la fórmula

15

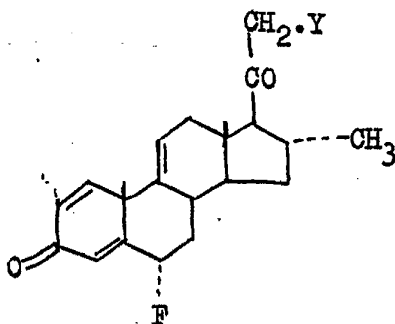


20

en que X significa un átomo de flúor, cloro o bromo e Y  
 significa un átomo de cloro o de fluor, caracterizado  
 porque, de manera de por sí conocida, al doble enlace en  
 posición 9,11 de un esteroide de partida de la fórmula  
 general



1969



5 se adiciona ácido hipohalogenoso HOX', en que X' significa  
un átomo de cloro o de bromo, y -caso de que en los productos  
por último deseados X signifique un átomo de flúor - se trans-  
forma el compuesto 9 $\alpha$ -cloro- o 9 $\alpha$ -bromo-11 $\beta$ -hidroxi, tambien  
de manera de por sí conocida, en el 9,11-epóxido, y finalmente  
10 se abre el anillo epóxido con fluoruro de hidrógeno.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 6,9,21-  
TRIHALOGENOESTEROIDES".

Tal como se describe y reivindica en la presente  
Memoria Descriptiva que consta de nueve hojas escritas a má-  
15 quina por una sola cara.

Madrid, 30 SEP. 1969

*Juandj*