



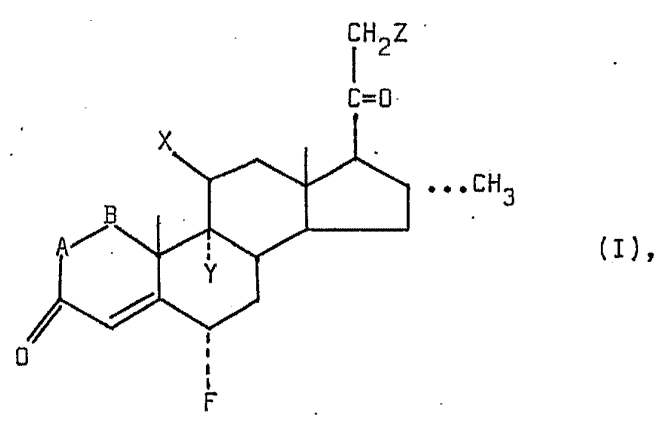
377388

STO...
CLASIFICACION
CLASE <u>e.07</u> A-61
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 BERGKA-
MEN, Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 21-HA-
LOGENOESTEROIDES".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos halogenoesteroides de la fórmula general I



- 2 -
377388

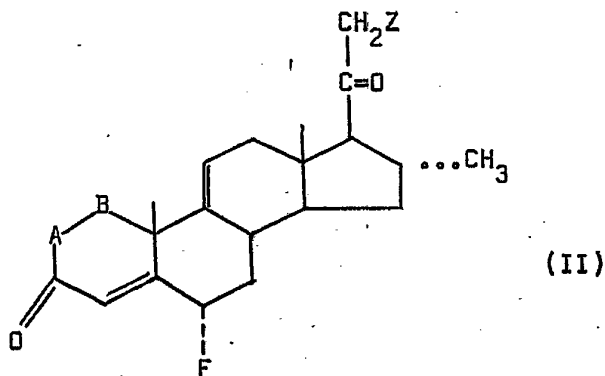
21 MAR



en que -A-B- significan los grupos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CCl}=\text{CH}$
e Y y Z significan en cada caso un átomo de halógeno, y en
que X representa un átomo de halógeno con el mismo o menor pe
so atómico que Y o, caso de que -A-B- sea el grupo $-\text{CCl}=\text{CH}-$,
5 también representa un grupo hidroxilo.

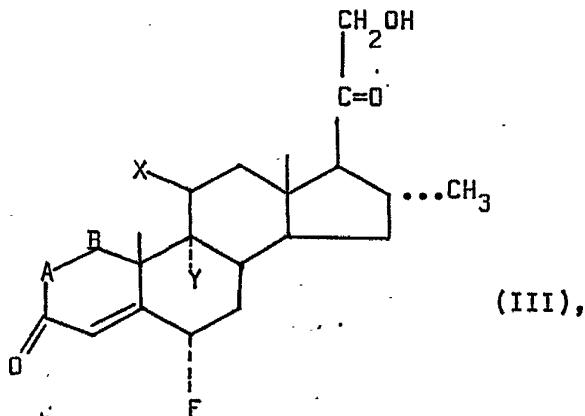
Además, el invento concierne a un procedimiento pa-
ra la preparación de estos 21-halógenoesteroides, caracteriza
do porque, de manera de por sí conocida:

10 a) se adiciona halógeno o ácido hipohalógeno al doble enla-
ce $\Delta^{9(11)}$ de un 21-halógenoesteroide de la fórmula general II



15 en que el grupo -A-B- y Z tienen los mismos significados que
en la fórmula I y, caso de que los productos del procedimien
to a fin de cuentas deseados sean 9 α -fluor-2-cloro-11 β -hidroxies
teroides, se transforman los 9 α -cloro o 9 α -bromo-11 β -hidro-
xiesteroides de la fórmula I en los correspondientes 9,11 β -
20 epoxi-esteroides, y a continuación se rompe o abre el anillo
epóxido con ácido fluorhídrico, o
b) se cambia por halógeno el grupo 21-hidroxilo de un 21-hi-
droxiesteroide de la fórmula general III

- 3 -
377388



en que el grupo -A-B- así como X e Y poseen los mismos significados que en la fórmula I.

10 Para la adición de halógeno al doble enlace $\Delta^{9(11)}$ según la variante de procedimiento a) se encuentran a disposición para la elección toda una serie de posibilidades. Así, por ejemplo, se pueden adicionar halógenos, tales como cloro o bromo, o compuestos de los halógenos entre si, tales como por ejemplo monofluoruro de cloro o monocloruro de bromo, o halógenos procedentes de polihalogenuros, tales como por ejemplo triyoduro de potasio o dicloruro de yodobenceno, directamente sobre el doble enlace.

15 Se hace posible especialmente bien la adición de halógeno, si se hace actuar sobre los $\Delta^{9(11)}$ -esteroides al mismo tiempo un halógeno positivo y un halógeno negativo. En
20 calidad de reactivos que contienen halógeno positivo, se consideran especialmente: halógenosuccinimidas, halógenoacetamidas o los halógenos propiamente dichos; en calidad de reactivos, que proporcionan el halógeno negativo, se consideran por



377388

ejemplo halogenuros de hidrógeno y halogenuros de metal alcalino, especialmente halogenuros de litio, tales como por ejemplo cloruro de litio y bromuro de litio.

5 La adición de halógenos sobre el doble enlace $\Delta^{9(11)}$ del esteroide tiene lugar siempre de tal modo que el halógeno no cargado positivamente se adiciona en la posición 9 y el halógeno cargado negativamente se adiciona en la posición 11 de la molécula. El peso atómico del halógeno en posición 9 nunca puede ser menor que el del halógeno en posición 11, a causa de la conocida diferente negatividad de electrones de los halógenos. La adición de halógenos sobre el doble enlace $\Delta^{9(11)}$ se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre -75°C y +50°C.

10 La adición de ácido hipohalogenoso sobre el doble enlace $\Delta^{9(11)}$ de los compuestos de la fórmula II tiene lugar según los modos de trabajo conocidos en general para ello. Un método preferido es el tratamiento del doble enlace $\Delta^{9(11)}$ con reactivos que liberan ácido hipocloroso o ácido hipobromoso, en el transcurso de la reacción, en presencia de agua y en medio de reacción ácido, es decir especialmente con reactivos que forman cationes de halógeno, tales como por ejemplo dibromometilhidantoina, N-halógenoacilamidas, especialmente N-cloroacetamida o N-bromoacetamida, o N-halógeno-acilimidias, especialmente N-bromo-succinimida o N-cloro-succinimida.

15 Caso de que los productos del procedimiento a fin de cuentas deseados deban ser compuestos de 9 α -fluor, después de tener lugar la adición de halógenohidrina sobre el doble en-

5
1377388



lace 9,11, se cierra de manera también conocida, la agrupación 9 α -bromo-(o -cloro-) 11 β -hidroxi, por ejemplo por tratamiento con reactivos básicos tales como NaOH, KOH, K₂CO₃, acetato de potasio, piridina, etc., a temperatura de reacción preferiblemente elevada, para formar el anillo 9,11-óxido, que a continuación es transformado mediante ácido fluorhídrico en la agrupación 11 β -hidroxi-9 α -fluor.

El cambio del grupo 21-hidroxi por un átomo de halógeno según la variante de procedimiento b) tiene lugar también según métodos de trabajo conocidos.

Un método preferido consiste en esterificar el grupo 21-hidroxi con un ácido sulfónico, preferiblemente con ácido metansulfónico o ácido para-toluensulfónico y cambiar a continuación por halógeno el grupo del ácido sulfónico. La esterificación del grupo 21-hidroxi tiene lugar por ejemplo haciendo actuar un cloruro de ácido sulfónico en presencia de una base orgánica, tal como piridina, o en presencia de un álcali acuoso, sobre los compuestos de la fórmula III. El cambio del grupo de ácido sulfónico por un átomo de halógeno tiene lugar preferiblemente haciendo reaccionar el 21-éster de ácido sulfónico con un halogenuro alcalino, tal como por ejemplo cloruro de litio o hidrogenofluoruro de potasio en presencia de un disolvente polar, tal como por ejemplo dimetilformamida a una temperatura de reacción de 50 hasta 180°C.

Otro método para el cambio del grupo 21-hidroxi por un átomo de halógeno consiste en hacer reaccionar los compuestos de la fórmula III con un agente de halogenación usual, tal

377388



5 como por ejemplo cloruro de tionilo o cloruro de ácido metan-
sulfónico. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente con
un exceso de agente de halogenación en presencia de una base
orgánica, tal como piridina a una temperatura de reacción por
debajo de 80°C.

10 Los nuevos compuestos poseen, en el ensayo de vaso-
constricción en personas de ensayo masculinas, después de -
aplicación local, una excelente actividad inhibidora de la in-
flamación, tal como se muestra en la siguiente tabla en el
ejemplo de los compuestos II hasta VII según el invento en com-
paración con la conocida 6 α -fluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-
1,4-pregnadien-3,20-diona (I). Esto era sorprendente en grado
sumo, dado que los compuestos citados a modo de ejemplo no
contienen ningún grupo hidroxilo libre o esterificado. El en-
15 sayo de vasoconstricción utilizado para la comprobación clí-
nico-experimental de la superioridad de los compuestos del -
invento se llevó a cabo de la siguiente manera:

20 Sobre la espalda de personas de ensayo masculinas (18 a 38
años) se quitó el estrato córneo aplicando y arrancando 20 ve-
ces del mismo sitio una cinta Tesafilm de 2 cm de anchura y
se produjo una hiperemia pronunciada. Después, sobre sectores
de un tamaño de 4 cm² caracterizados dentro de la zona desn-
dada, utilizando la misma presión, se aplicaron porciones de
aproximadamente 50 mg de una base para pomadas de agua/aceite,
25 cada una de las cuales porciones contenían 0,1% ó 0,01% ó
0,001% de la sustancia de ensayo. Las espaldas de las perso-
nas de ensayo fueron fotografiadas a continuación a determi-
nados intervalos de tiempo con una película de color Kodak.

377388



5 Para valorar la hiperemia y la vasoconstricción se convirtió en valores de claridad el color de los sectores de piel individuales sobre la película de color Kodak. Las partes de la película de color proyectadas sobre un filtro de interferencia a través de un diafragma se diferencian por su grado de claridad. Como indicador del grado de claridad se utilizó un multiplicador de electrones secundarios y para determinar el índice de color se midió la corriente anódica del multiplicador de electrones secundarios. Para determinar la vasoconstricción, que ha de ser considerada como síndrome representativo de la inhibición de la inflamación y que fué valorada en lo que se refiere al comienzo del efecto, al grado del efecto y a la duración del efecto, se determina el índice de color de la piel desnudada no tratada y de la tratada y se le compara con el índice de color de la piel normal, fijándose el índice de color de la piel normal en un valor de 100 y el índice de color de la piel desnudada no tratada en un valor de 0. Una vasoconstricción pequeña, media y de elevado grado fué valorada entre 0 y 100.

TABLA 1

Sustancia	Dosis en %	Tiempo de observación en horas					
		1	2	3	4	5	6
I 6 α -fluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20 diona	0,1	5	35	65	100		
	0,01	0	20	40	50		100
	0,001	0	20	40	55	75	100
II 6 α ,11 β -difluor-9,21-dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	30	65	100			
	0,01	25	70	100			
	0,001	10	40	80	90	100	

- 8 -
377388



	Sustancia	Dosis en %	Tiempo de observación en horas					
			1	2	3	4	5	6
III	6 α ,21-difluor-9,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	20	65	100			
		0,01	15	50	90	100		
		0,001	10	35	70	90	100	
5	IV 6 α ,11 β ,21-trifluoro-9-cloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	35	80	100			
		0,01	25	60	100			
		0,001	15	50	80	100		
10	V 6 α ,11 β -difluor-2,9,21-tricloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	10	25	60	100		
		0,01	10	20	50	100		
	VI 6 α ,11 β ,21-trifluor-2,9-dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,01	20	40	90	100		
		0,001	10	30	80	90	100	
15	VII 6 α ,21-difluor-2,9,11 β -tricloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,01	10	30	75	90		
		0,001	10	20	60	90	100	

Los resultados de ensayo reproducidos en la Tabla I muestran claramente que cuando se utilizan las sustancias activas según el invento se alcanza, además del más temprano comienzo del efecto, también el deseado máximo de efecto con más rapidez que en el caso de la sustancia comparativa. Además, la intensidad de efecto de las nuevas sustancias activas durante la acción es, sin excepción, mayor que en la sustancia de ensayo conocida.

Además de esto, los efectos secundarios causados bajo la influencia de los compuestos según el invento son deseablemente pequeños. Así, por ejemplo, el metabolismo de carbohidratos no es afectado de ninguna manera o solo lo es de modo muy limitado por los compuestos según el invento. El efecto gluconeogénico es reducido por lo tanto de modo deseablemente intenso, lo cual se manifiesta especialmente en que la con

377388



1978

5 centración de azúcar en la sangre no es aumentada y el glu
cógeno del hígado aumenta solo en el caso de una dosifica-
ción extremadamente elevada. Es digna de mención también la
influencia solo pequeña de las enzimas hepáticas triptofano
pirrolasa y las transaminasas GOT y GPT. También es signifi-
cativamente pequeña la influencia de la segregación de so-
dio, potasio y fosfato bajo la influencia de las sustancias
activas según el invento.

10 Los nuevos compuestos - en combinación con los ex-
cipientes usuales en la farmacia galénica - son bien apropia-
dos para el tratamiento, por ejemplo,

15 a) local de: dermatitis de contacto, eczemas de la más dife-
rente índole, neurodermitis, eritrodermia, quemaduras de
primer grado, "Pruritus vulvae et ani", "Rosacea", "Ery-
thematodes cutaneus", "Psoriasis", "Lichen ruber planus et
verrucosus";

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

20 Los productos de partida utilizados para la varian-
te de procedimiento a) son preparados convenientemente a par-
tir de los correspondientes 21-hidroxi- $\Delta^{9(11)}$ - esteroides.
Una posibilidad consiste en esterificar en primer lugar en pi-
ridina a 0°C el compuesto 21-hidroxi con cloruro de ácido me-
tansulfónico, y en cambiar a continuación el radical de áci-
do sulfónico de manera usual por el átomo de halógeno a fin
25 de cuentas deseado, preferiblemente en dimetilformamida con
halogenuro de litio, por ejemplo cloruro de li-



tio o bromuro de litio (durante aproximadamente 1 hora a 100°C) o con hidrógenofluoruro de potasio (durante 8-15 horas a aproximadamente 110°C). Para los productos intermedios que aparecen en este caso se determinaron los siguientes datos físicos:

5	P. de f. en °C.	$[\alpha]_{D}^{25}$, en CHCl_3	UV en (CH_3OH)
	178-178,5	+ 113°	$\epsilon_{235} = 16500$
	174-175	+ 35°	$\epsilon_{238} = 16800$
10	oleosa	+ 111°	$\epsilon_{235} = 16100$
	150-151	+ 41°	$\epsilon_{238} = 17000$
15	199-201	- 5°	$\epsilon_{246} = 15700$
	197-199	+ 8°	$\epsilon_{246} = 15600$

20 La preparación de la 6 α -fluor-2-cloro-21-hidroxi-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona tiene lugar por ejemplo del siguiente modo:

6 α -fluor-11 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona es hecha reaccionar en tetrahydrofurano -
25 10°C con N-clorosuccinimida y cloruro de hidrógeno. Se forma

377388



la 6 α -fluor-2-cloro-11 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-1,4-
pregnadien-3,20-diona (Punto de fusión 207-209°C), que se
transforma, por calentamiento con cloruro de metansulfonilo en
piridina-dimetilformamida, en 6 α -fluor-2-cloro-21-acetoxi-
5 16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona. (Punto de fusión
161-162°C). Para la saponificación del 21-acetato, se disuel
ve éste a continuación en cloruro de metileno, y se trata la
solución con lejía de sosa metanólica diluída.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el
10 invento con más detalle:

EJEMPLO 1:

Una solución de 3,4 g de 6 α -fluor-21-cloro-16 α -
metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona (P. de f. 205-206,5°C;
15 $[\alpha]_D^{25} + 72^\circ$; $\epsilon_{239} = 16.300$) en 152 ml de ácido acético con-
centrado se mezcla de modo sucesivo con 15,2 g de cloruro de
litio, 3,4 g de N-clorosuccinimida y 3,4 ml de dioxano satu-
rado con HCl. Después de un tiempo de reacción de 40 minutos
se vierte la mezcla en agua que contiene sulfito de sodio,
se filtra con succión el producto precipitado, se lava, se
20 se seca y se cromatografía sobre gel de sílice. 3,5-8% de ace-
tona-pentano eluyen 2,49 g de 6 α -fluor-9,11 β ,21-tricloro-16 α -
metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 237-239°C
(en acetona-hexano); $[\alpha]_D^{25} = + 180^\circ$; U.V.: $\epsilon_{236} = 15.800$.

EJEMPLO 2:

25 A -50°C, se mezclan 2 ml de fluoruro de hidrógeno

377388



anhidro con 3 ml de tetrahidrofurano, 4 ml de cloruro de metileno y 2 g de N-clorosuccinimida. En esta mezcla se disuelven 1,0 g de 6 α -fluor-21-cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y se agita durante 30 minutos a 0°C. A continuación, se vierte en agua helada, que contiene disueltos bicarbonato de sodio y sulfito de sodio. La sustancia precipitada es filtrada con succión, es secada y es cromatografiada sobre gel de sílice. 10,3-11,5% de acetona-pentano eluyen 265 mg de 6 α ,11 β -difluor-9,21-dicloro-16 α -metil-1,4-pregnatrien-3,20-diona de punto de fusión 240,5-242°C (en acetona-hexano);

5

10

$[\alpha]_D^{25} = + 137^\circ$; U.V.: $\epsilon_{236} = 15.500$.

EJEMPLO 3:

2,2 g de 6 α ,21-difluor-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona (P. de f. 230-232,5°C; $[\alpha]_D^{25} = + 51^\circ$; $\epsilon_{238} = 16.400$) son hechos reaccionar - tal como se describe en el Ejemplo 1- con N-cloro-succinimida y cloruro de litio. El producto bruto es cromatografiado. 1,4-2,2% de acetona-cloruro de metileno eluyen 1,17 g de 6 α ,21-difluor-9,11 β -dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 226-227,5°C (en acetona-hexano); $[\alpha]_D^{25} = + 172^\circ$; U.V.: $\epsilon_{236} = 15.800$.

15

20

EJEMPLO 4:

2,0 g de 6 α ,21-difluor-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona son hechos reaccionar - tal como se describe en el Ejemplo 2 - con N-clorosuccinimida y fluoruro de hidró

13
377388



geno. El producto bruto es cromatografiado. 3,8-5,0% de acetona-pentano eluyen 1,20 g de 6 α ,11 β ,21-trifluor-9-cloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 222-225°C (en acetona-hexano); $[\alpha]_D^{25} = + 127^\circ$; U. V.: $\epsilon_{236} = 16.100$.

5

EJEMPLO 5:

3,0 g de 6 α -fluor-21-cloro-16 α -metil-4,9(11)-pregnadien-3,20-diona (P. de f. 145-146°C; $[\alpha]_D^{25} = + 142^\circ$; $\epsilon_{235} = 16.500$) son hechos reaccionar, -tal como se describe en el Ejemplo 2 - con N-clorosuccinimida y fluoruro de hidrógeno. El producto bruto es cromatografiado. 9,1-10,0% de acetona-pentano eluyen 1,33 g de 6 α ,11 β -difluor-9,21-dicloro-16 α -metil-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 236 - 237°C (en acetona-hexano); $[\alpha]_D^{25} = + 170^\circ$; U.V.: $\epsilon_{233} = 16.500$.

10

EJEMPLO 6:

Una solución de 2,7g de 6 α ,21-difluor-2-cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona (punto de fusión 169-171°C; $[\alpha]_D^{25} = + 10^\circ$; $\epsilon_{245} = 15.400$) en 110 ml de dioxano y 27 ml de agua, se mezcla con 11 g de N-clorosuccinimida y 11 ml de ácido perclórico al 70%. Después de una hora, la mezcla de reacción es introducida con agitación en agua helada que contiene sulfito de sodio. La sustancia precipitada es aislada y es cromatografiada sobre gel de sílice. Rendimiento: 487 mg de 6 α ,21-difluor-2,9-dicloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 238-240°C (en acetona-hexano) - $[\alpha]_D^{25} = + 96^\circ$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{246} = 15.500$ (en metanol).

20

25

14
377388



EJEMPLO 7:

2,0 g de 6 α -fluor-2,21-dicloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona (punto de fusión 185-187°C; $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$; $\epsilon_{245} = 15.700$) son transformados en la clorhidrina - tal como se describe en el Ejemplo 6. El producto bruto, recristalizado en acetona-hexano, proporciona 1,30 g de 6 α -fluor-2,9,21-tricloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 238-239,5°C. $[\alpha]_D^{25} = +132^\circ$ (en cloroformo). U. V.: $\epsilon_{245} = 15.500$ (en metanol).

5

10

EJEMPLO 8:

2,2 g de 6 α -fluor-2,21-dicloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, 4,4 g de N-bromosuccinimida y 4,4 ml de ácido perclórico al 70% en 88 ml de dioxano y 22 ml de agua son agitados durante 5 horas a la temperatura ambiente. El producto de reacción es precipitado con agua helada que contiene sulfito de sodio, es filtrado con succión, es lavado, es secado y es cromatografiado sobre gel de sílice. 12-15% de acetona-pentano eluyen 1,32 g de 6 α -fluor-2,21-dicloro-9-bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 217-219°C (en acetona-hexano). $[\alpha]_D^{25} = +117^\circ$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{249} = 14.200$ (en metanol).

15

20

EJEMPLO 9:

11,3 g de 6 α -fluor-2,21-dicloro-9-bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona y 14,7 g de acetato de potasio en 300 ml de etanol son calentados bajo reflujo durante

377388¹²²



2 horas. Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra con succión el producto precipitado, se lava, se seca y se cromatografía sobre gel de sílice. 10-13% de acetona-pentano eluyen 2,99 g de 6 α -fluor-2,21-dicloro-9,11 β -epoxi-16 α -metil-9 β -pregna-1,4-dien-3,20-diona de punto de fusión 125-128°C (en acetona-hexano). $[\alpha]_D^{25} = + 58^{\circ}$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{253} = 14.300$ (en metanol).

EJEMPLO 10:

A -50°C se disuelven, en una mezcla de 10 ml de fluoruro de hidrógeno y 10 ml de dimetilformamida, 3,0 g de 6 α -fluor-2,21-dicloro-9,11 β -epoxi-16 α -metil-9 β -pregna-1,4-dien-3,20-diona y se hace reaccionar durante 4 días a 0°C. La mezcla de reacción es introducida con agitación en agua que contiene bicarbonato de sodio, la sustancia precipitada es filtrada con succión, es disuelta en cloruro de metileno, la solución es lavada con agua, es secada y es concentrada por evaporación en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. 22-23% de acetona-pentano eluyen 986 mg de 6 α ,9-difluor-2,21-dicloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 182-183°C (en diisopropil éter) $[\alpha]_D^{25} = + 100^{\circ}$ (en cloroformo). U. V.: $\epsilon_{246} = 14.800$ (en metanol).

EJEMPLO 11:

4,5 g de 6 α ,21-difluor-2-cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona en 225 ml de ácido acético concentrado

377388



5 son mezclados con 4,5 g de N-clorosuccinimida, 22,5 g de cloruro de litio y 4,5 ml de dioxano saturado con HCl y son agitados durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se vierte en agua que contiene sulfito de sodio y se aísla la sustancia precipitada. Esta es cromatografiada sobre gel de sílice. Rendimiento: 1,96 g de 6 α ,21-difluor-2,9,11 β -tricloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 243-246°C. (en cloruro de metileno-acetona). $[\alpha]_D^{25} = + 137^{\circ}$ (en cloroformo). U. V.: $\epsilon_{244} = 15.500$ (en metanol).

10 EJEMPLO 12:

Una solución de 2,2 g de 6 α ,21-difluor-2-cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona en 4,4 ml de fluoruro de hidrógeno anhidro, 6,6 ml de tetrahidrofurano y 8,8 ml de cloruro de metileno se mezcla a -50°C con 4,4 g de N-clorosuccinimida. Después de un tiempo de reacción de 16 horas a 0°C se vierte en agua, que contiene bicarbonato de sodio y sulfito de sodio. La sustancia precipitada es filtrada con succión, es disuelta en cloruro de metileno, la solución es lavada con agua, es secada y es concentrada en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. 12-15% de acetona-hexano eluyen 453 mg de 6 α ,11 β ,21-trifluor-2,9-dicloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 249-250,5°C (en acetona-hexano). $[\alpha]_D^{25} = + 86^{\circ}$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{244} = 15.600$ (en metanol).

25 EJEMPLO 13:

2,0 g de 6 α -fluor-2,21-dicloro-16 α -metil-1,4,9(11)-

377388



5 pregnatrien-3,20-diona son hechos reaccionar - tal como se describe en el Ejemplo 11 - con N-clorosuccinimida y con cloruro de litio. El producto bruto es cromatografiado. Rendimiento: 692 mg de 6 α -fluor-2,9,11 β ,21-tetracloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 250-252°C (en acetona-hexano). $[\alpha]_D^{25} = + 142^{\circ}$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{244} = 15,500$ (en metanol).

EJEMPLO 14:

10 2,0 g de 6 α -fluor-2,21-dicloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona son hechos reaccionar - tal como se describe en el Ejemplo 12 - con N-clorosuccinimida y fluoruro de hidrógeno. El producto bruto es cromatografiado. 8-9% de acetona-pentano eluyen 367 mg de 6 α ,11 β -difluor-2,9,21-tricloro-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 232-15 237°C (en acetona-hexano). $[\alpha]_D^{25} = + 103^{\circ}$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{243} = 15,500$.

EJEMPLO 15:

20 Una solución de 3,0 g de 6 α -fluor-2-cloro-21-acetoxi-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona en 120 ml de dioxano se mezcla con 30 ml de agua, 12 g de N-clorosuccinimida y 12 ml de ácido perclórico al 70%, y se agita durante una hora a la temperatura ambiente. Se vierte en agua que contiene sulfito de sodio, se filtra con succión el producto precipitado, se lava, se seca y se cromatografía sobre gel de sílice. 2,3, 25 4,3% de acetona-cloruro de metileno eluyen 1,23 g de 6 α -fluor-

377388



2,9-dicloro-11 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 120-121°C (en metanol); $[\alpha]_D^{25} = +104^\circ$ (en cloroformo) U.V.: $\epsilon_{246} = 14.800$ (en metanol).

5 1,20 g de 6 α -fluor-2,9-dicloro-11 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 25 ml de cloruro de metileno. Se añaden a esto 24 ml de solución metanólica 0,2 N de hidróxido de potasio y se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua hasta quedar neutra, se seca y se concentra en vacío. El residuo es cromatografiado. 11-13,5% de acetona-cloruro de metileno eluyen 480 mg de 6 α -fluor-2,9-dicloro-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión: 249-250°C (en cloruro de metileno); $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$ (en cloroformo. U.V.: $\epsilon_{245} = 15.200$ (en metanol).

10

15 450 mg de 6 α -fluor-2,9-dicloro-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 10 ml de piridina absoluta, la solución es mezclada con 2 ml de cloruro de ácido metansulfónico y, bajo exclusión de la humedad, es conservada durante 16 horas a la temperatura ambiente. A continuación se diluye con cloruro de metileno, se lava la fase en cloruro de metileno con ácido sulfúrico diluido y con agua, se seca y se concentra en vacío. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice y proporciona 110 mg de 6 α -fluor-2,9,21-tricloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 237-239°C (en acetona-hexano); $[\alpha]_D^{25} = +132^\circ$ (en cloroformo). U. V.: $\epsilon_{245} = 15.600$ (en metanol).

20

25



377388

EJEMPLO 16:

6,2 g de 6 α ,21-difluor-2-cloro-16 α -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona son transformados en la bromhidrina - tal como se describe en el Ejemplo 8. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. 13-18% de acetona-pentano eluyen 2,30 g de 6 α ,21-difluor-2-cloro-9-bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 203-211 $^{\circ}$ C (en acetona-hexano). $[\alpha]_D^{25} = + 10^{\circ}$ (en cloroformo). U. V.: $\epsilon_{249} = 14.200$ (en metanol).

10

EJEMPLO 17:

2,2 g de 6 α ,21-difluor-2-cloro-9-bromo-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son transformados en el epóxido, - tal como se describe en el Ejemplo 9. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. 8-9% de acetona-hexano eluyen 1,02 g de 6 α ,21-difluor-2-cloro-9,11 β -epoxi-16 α -metil-9 β -pregna-1,4-dien-3,20 diona de punto de fusión 192-194 $^{\circ}$ C (en acetona-hexano). $[\alpha]_D^{25} = + 43^{\circ}$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{253} = 14.900$ (en metanol).

15

EJEMPLO 18:

950 mg de 6 α ,21-difluor-2-cloro-9,11 β -epoxi-16 α -metil-9 β -pregna-1,4-dien-3,20-diona son hechos reaccionar con fluoruro de hidrógeno - tal como se describe en el Ejemplo 10. El producto bruto es recristalizado en acetona-hexano. Se obtienen 316 mg de 6 α ,9,21-trifluor-2-cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 194-199 $^{\circ}$ C.

20

25



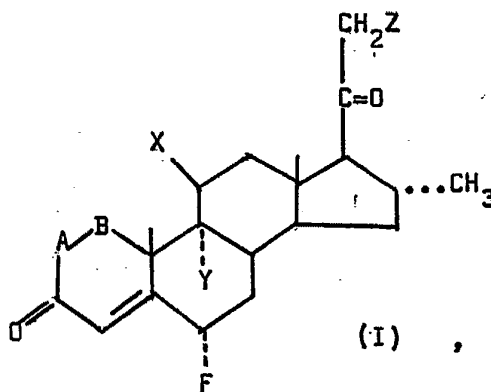
$[\alpha]_D^{25} = -64^\circ$ (en cloroformo). U.V.: $\epsilon_{246} = 14.500$ (en metanol).

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de 21-halo-

5 genoesteroides de la fórmula general I



10

en que -A-B- significan las agrupaciones $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ó $-CCl=CH-$, e Y y Z significan en cada caso un átomo de halógeno, y en que X es un átomo de halógeno con el mismo o menor peso atómico que Y o, caso de que -A-B- sea la agrupación $-CCl=CH-$, también representa un grupo hidroxilo caracterizado porque, de manera de por sí conocida:

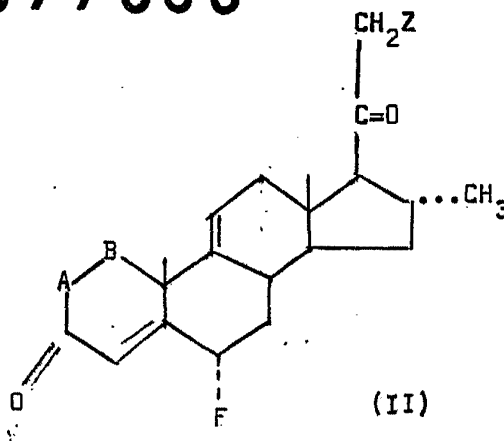
15

a) se adiciona halógeno o ácido hipohalogenoso sobre el doble enlace $\Delta^{9(11)}$ de un 21-halogenoesteroide de la fórmula general II

20



377388



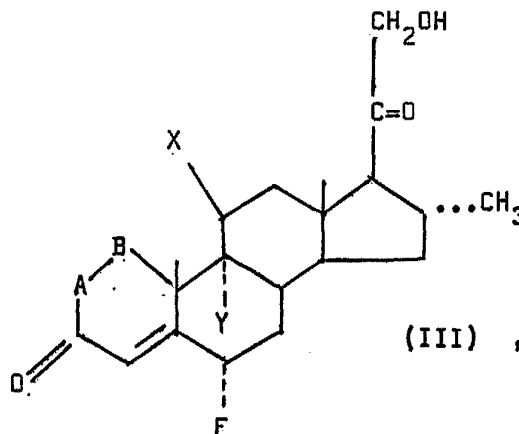
5

en que la agrupación -A-B y Z tienen los mismos significados que en la fórmula I y, caso de que los productos del procedimiento a fin de cuentas deseados sean 9 α -fluor-2-cloro-11 β -hidroxiesteroides, se transforman los 9 α -cloro- o 9 α -bromo-11 β -hidroxiesteroides de la fórmula I en los correspondientes 9,11 β -epoxiesteroides y a continuación se rompe o abre el anillo epóxido con fluoruro de hidrógeno, o

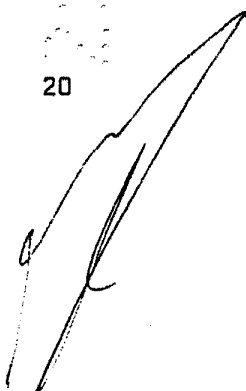
10

b) si A-B significa la agrupación -CCl=CH-, se cambia por halógeno el grupo 21-hidroxilo de un 21-hidroxiesteroide de la fórmula general III

15



20



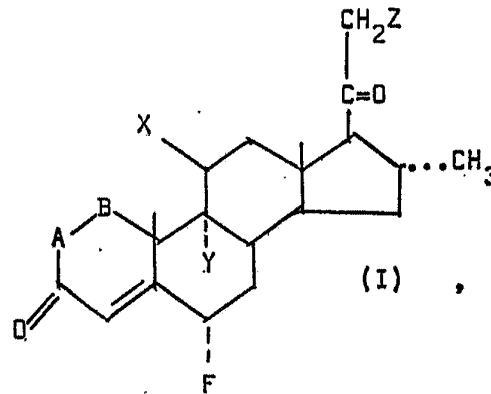


en que la agrupación -A-B- así como X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula I, de manera de por sí conocida.

5

2.- Procedimiento para la preparación de 21-halogenoesteroides de la fórmula general I

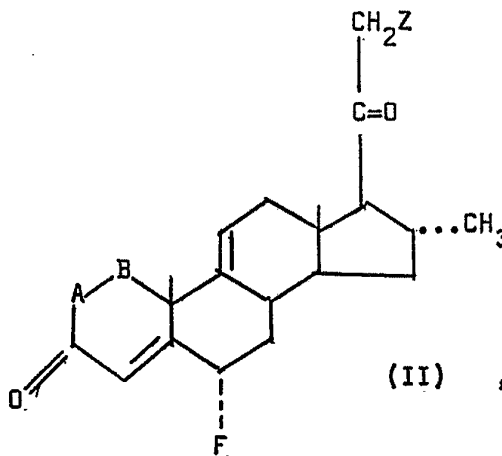
10



15

en que A-B- significan las agrupaciones $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, Y y Z significan en cada caso un átomo de halógeno y X significa un átomo de halógeno con el mismo o menor peso atómico que Y, caracterizado porque se adiciona halógeno sobre el doble enlace $\Delta^{9(11)}$ de un 21-halogenoesteroide de la fórmula general II

20

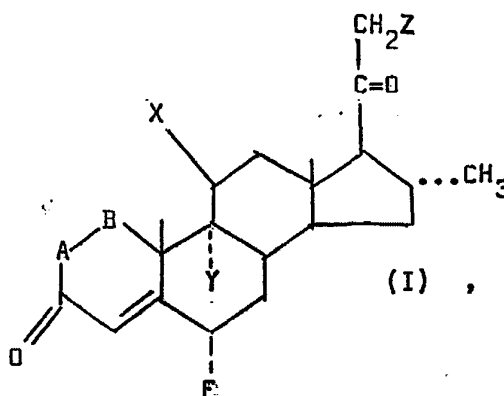




en que la agrupación -A-B- y Z poseen los mismos significados que en la fórmula I, de manera de por si conocida.

3.- Procedimiento para la preparación de 21-halogenoesteroides de la fórmula general I

5



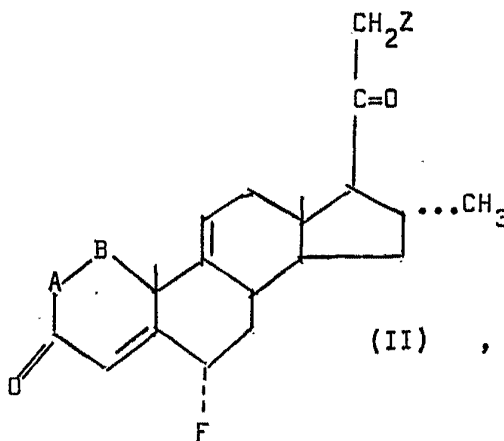
10

en que -A-B- significan la agrupación -CCl=CH-, Y y Z significan en cada caso un átomo de halógeno, y X significa un átomo de halógeno con el mismo o menor peso atómico que Y o también un grupo hidroxilo, caracterizado porque de manera de por si conocida:

15

a) se adiciona halógeno o ácido hipohalogenoso sobre el doble enlace $\Delta^{9(11)}$ de un 21-halogenoesteroide de la fórmula general II

20



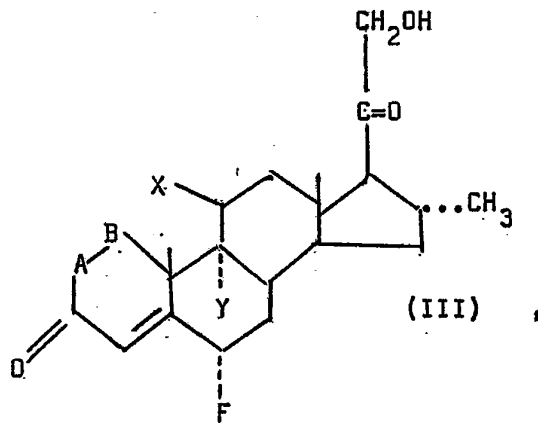
[Handwritten signature or scribble]



en que la agrupación -A-B- y Z tienen los mismos significados que en la fórmula I y, caso de que los productos del procedimiento a fin de cuentas deseados sean 9 α -fluor-2-cloro-11 β -hidroxiesteroides, se transforman los 9 α -cloro- o 9 α -bromo-11 β -hidroxiesteroides de la fórmula I en los correspondientes 9,11 β -epoxiesteroides y a continuación se abre el anillo epóxido con fluoruro de hidrógeno, o

b) se cambia por halógeno el grupo 21-hidroxilo de un 21-hidroxiesteroides de la fórmula general III

10



15

en que la agrupación -A-B- así como X e Y poseen los mismos significados que en la fórmula I.

20

4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la adición de halógeno se utilizan un reactivo que suministra cationes halógeno y un reactivo que suministra aniones halógeno, a los cuales se hace actuar al mismo tiempo sobre el doble enlace $\Delta^{9(11)}$.

Handwritten signature or scribble on the left margin, partially overlapping the text area.

25

5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la adición de ácido hipohalogenoso se lleva a cabo mediante reactivos que suministran cationes halógeno.



5 6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de reactivo que suministra cationes halógeno se utiliza halógeno libre, halogenoacilamidas, preferiblemente halogenoacetamida, o halogenoacilimidadas, preferiblemente halógenosuccinimida.

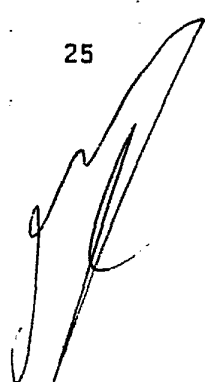
18 7.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de reactivo que suministra halógeno negativo se utilizan ácidos halohídricos o halogenuros alcalinos, preferiblemente halogenuros de litio,

18 8.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo la adición de halógeno sobre el doble enlace $\Delta^{9(11)}$ entre aproximadamente -75°C y aproximadamente $+ 50^{\circ}\text{C}$.

15 9.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace actuar el agente de halogenación de manera usual sobre los 21-hidroxiesteroides de la fórmula III.

20 10.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace actuar, sobre los compuestos hidroxilo, cloruro de tionilo o cloruro de ácido sulfónico, preferiblemente cloruro de ácido metansulfónico.

25 11.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se esterifican los 21-hidroxiesteroides de la fórmula III de manera usual con un ácido sulfónico, preferiblemente ácido metansulfónico o ácido para-toluensulfónico, y a continuación se cambia por halógeno el radical de ácido sulfónico.





5

12.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el cambio del radical de ácido sulfónico por halógeno se lleva a cabo mediante halogenuros alcalinos, preferiblemente mediante cloruro de litio o hidrógenofluoruro de potasio en presencia de un disolvente polar a una temperatura de reacción de 50°C hasta 180°C.

13.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 21-HALOGENOESTEROIDES.

10

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 de Marzo de 1.970

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
P.P.