



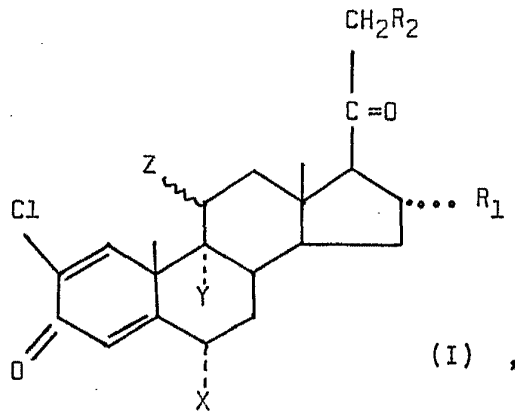
378932

SECCION TECNICA  
 CLASIFICACION I. P. C.  
 CLASE C.07 A.61  
 SUBCLASE C K

MEMORIA DESCRIPTIVA  
 de una Patente de Invención a nombre de:  
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali  
 dad alemana, domiciliada en 1 BERLIN 65,  
 Müllerstrasse 170-172 y 4619 BERGKAMEN,  
 Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PROCEDI  
 MIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-CLORO-  
 $\Delta^{1,4}$ -ESTEROIDES".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la  
 preparación de nuevos 2-cloro- $\Delta^{1,4}$ -esteroides de la fórmu  
 la general I



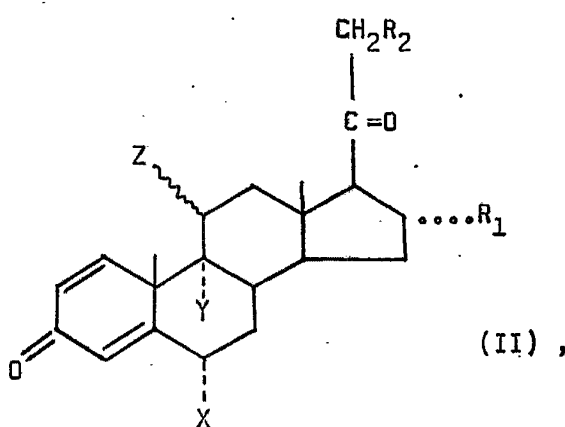
378932



5 en que  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo metilo;  $R_2$  signifi-  
 ca hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterificado; X sig-  
 nifica flúor, cloro o un grupo metilo; Y significa hidróge-  
 no o un átomo de halógeno; Z significa un átomo de halógeno  
 con el mismo peso atómico o con uno menor que Y, un grupo -  
 hidroxilo en posición  $\beta$  o, caso de que Y sea igual a hidró-  
 geno, también significa un grupo hidroxilo en posición  $\alpha$ .

10 Además, el invento concierne a un procedimiento  
 para la preparación de estos nuevos 2-cloro- $\Delta^{1,4}$ -esteroides  
 de la fórmula general I, caracterizado

a) porque se adiciona cloro en el doble enlace  $\Delta^1$  de un com-  
 puesto de la fórmula general II



20 en la que  $R_1$ , X, Y y Z poseen los mismos significados que en  
 la fórmula I, y  $R_2$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo esteri-  
 ficado, en un disolvente polar inerte, y se separa por cromatografía o se trata con una amina terciaria la mezcla resul-  
 tante primariamente, que consiste en el compuesto 1,2-dicloro-  
 25  $\Delta^4$  y en el compuesto 2-cloro- $\Delta^{1,4}$ ; así como en caso deseado  
 se saponifican grupos 21-hidroxilo esterificados y después

378932

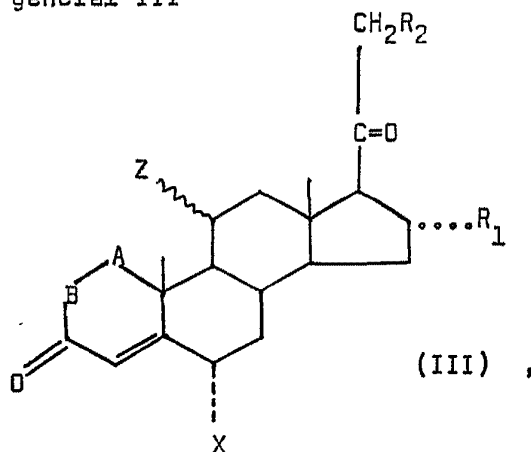


en caso deseado se esterifican de nuevo, o

b) porque, para la preparación de productos del procedimiento en que Y tiene el significado de un átomo de halógeno, se separa de manera de por si conocida el grupo hidroxilo en posición 11 en forma de agua con simultánea separación de un átomo de cloro eventualmente presente en posición 1 en forma de cloruro de hidrógeno, desde un compuesto de la fórmula general III

5

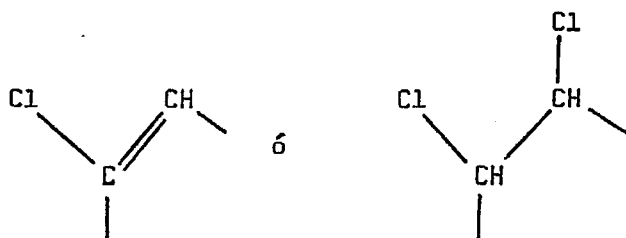
10



15

en la que X y R<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I, Z significa un grupo hidroxilo en posición α o β, R<sub>2</sub> significa hidrógeno o un grupo hidroxilo esterificado y -B-A- significan las agrupaciones

20



y se adiciona halógeno o ácido hipocloroso o hipobromoso en el doble enlace Δ<sup>9(11)</sup> resultante,

y en caso deseado se transforma el compuesto 9-halógeno-11-

378932



hidroxi obtenido en el 9,11 $\beta$ -apóxido, y a continuación se abre el anillo epóxido con fluoruro de hidrógeno, así como en caso deseado se saponifican grupos 21-hidroxi esterificados y después en caso deseado se esterifican de nuevo.

5

Para la esterificación se consideran los ácidos o derivados de ácidos usuales en la química de los esteroides. Ácidos preferidos son ácidos carboxílicos orgánicos con hasta 15 átomos de carbono. Los ácidos pueden ser también insaturados, ramificados, polibásicos o sustituidos de manera usual por ejemplo por grupos hidroxi, oxo o amino o átomos de halógeno. También son apropiados ácidos cicloalifáticos, aromáticos, aromático-alifáticos mixtos o heterocíclicos, que también pueden estar sustituidos de manera apropiada. Dichos ácidos son, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valeriánico, ácido caprónico, ácido enántico, ácido undecílico, ácido trimetilacético, ácido dietilacético, ácido ter-butilacético, ácido fenilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido oleico, ácido láctico, ácido mono-, di- y tri-cloroacético, ácido aminoacético, ácido dietilaminoacético, ácido piperidinoacético, ácido succínico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido nicotínico. Además, entran en consideración los ácidos inorgánicos usuales, tales como por ejemplo ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

10

15

20

25

Para la producción de preparados solubles en agua, los aminoacilatos sustituidos tales como dietilaminoaceta-

378932

22



tos y piperidinoacetatos pueden ser transformados en sales por adición de ácido, y los semiésteres de ácido dicarboxílico y los ésteres de ácido sulfúrico y fosfórico en sales de metal alcalino.

5                   La realizabilidad de la variante de procedimiento a) según el invento es sorprendente, dado que es sabido que el grupo 11 $\beta$ -hidroxi de la prednisolona debe ser transformado en el grupo trifluoroacetoxi antes de la cloración (patente USA número 3.232.835), cuando se debe evitar una  
10 simultánea oxidación del grupo 11 $\beta$ -hidroxi para formar el grupo 11-ceto. En el caso de las sustancias de partida sustituidas en posición 6 utilizadas según el invento no es - necesaria, por el contrario, una protección del grupo 11 $\beta$ -hidroxi.

15                   La cloración según la variante de procedimiento a) puede ser llevada a cabo con cloro o con compuestos que contienen cloro, que pueden liberar cloro positivo y negativo, en un disolvente polar inerte. En calidad de reactivos, que pueden liberar cloro positivo, se consideran, por  
20 ejemplo: clorosuccinimida y cloroacetamida; en calidad de reactivos, que suministran cloro negativo, se consideran por ejemplo cloruro de hidrógeno y cloruros de metal alcalino.

25                   La variante de procedimiento a) se lleva a cabo según el invento en un disolvente polar inerte. En calidad de disolvente son especialmente apropiados: ácidos carboxílicos inferiores tales como ácido acético y ácido propiónico, éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano y dioxano,

378932

22



alcoholéteres inferiores tales como dietiléter y dibutiléter, alcoholnitrilos inferiores tales como acetonitrilo y propionitrilo, etc.

5 La cloración se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre  $-20$  y  $-50^{\circ}\text{C}$ .

En calidad de productos de cloración se aislan simultáneamente  $1\alpha,2\beta$ -dicloro- $\Delta^4$ - $11$ -hidroxi-esteroides y  $2$ -cloro- $\Delta^{1,4}$ - $11$ -hidroxi-esteroides. Su separación tiene lugar, por ejemplo, por cromatografía. El compuesto  $1,2$ -dicloro resultante primariamente puede ser transformado sin embargo con una amina terciaria, de modo total, en el compuesto  $2$ -monocloro- $\Delta^1$ . En calidad de aminas terciarias se consideran para la separación de cloruro de hidrógeno, por ejemplo,  $N,N$ -dialcoholanilinas, trietilamina, piridina, quinoleína, colidina, lutidina, picolina, etc. También en la saponificación de los  $21$ -ésteres los compuestos diclorados inestables se transforman en los compuestos monoclorados estables.

10

15

La variante de procedimiento b) según el invento se lleva a cabo de manera de por sí conocida. Una posibilidad para la separación de agua desde la posición  $9,11$  consiste en tratar los  $11$ -hidroxi- $21$ -acetoxi-esteroides con un cloruro de ácido tal como cloruro de ácido metansulfónico en presencia de bases orgánicas tales como piridina y dimetilformamida bajo calentamiento. Cuando se parte de  $1,2$ -dicloroesteroides, aparece al mismo tiempo una separación de cloruro de hidrógeno desde la posición  $1,2$  para formar los correspondientes  $2$ -cloro- $\Delta^1$ -esteroides.

20

25

378932



1970

Para la adición de halógeno en el doble enlace  $\Delta^{9(11)}$  según la variante de procedimiento b) se encuentran disponibles para elección toda una serie de posibilidades. Así, por ejemplo, se pueden adicionar directamente en el do-  
5 ble enlace halógenos, tales como cloro o bromo, o compues-  
tos de los halógenos entre ellos, tales como por ejemplo monofluoruro de cloro o monocloruro de bromo, o halógenos a partir de polihalogenuros, tales como por ejemplo triyo-  
duro de potasio o dicloruro de yodobenceno.

10 Se hace posible especialmente bien la adición de halógenos si se hace actuar al mismo tiempo un halógeno po-  
sitivo y un halógeno negativo sobre los  $\Delta^{9(11)}$  esteroides. En calidad de reactivos, que contienen halógeno positivo, se consideran, por ejemplo: halógenosuccinimidas, halógen-  
15 acetamidas o los halógenos propiamente dichos; en calidad de reactivos, que suministran halógeno negativo, se consi-  
deran por ejemplo halogenuros de hidrógeno y halogenuros de metal alcalino, especialmente halogenuros de litio tales como por ejemplo cloruro de litio y bromuro de litio.

20 La adición de halógenos en el doble enlace  $\Delta^{9(11)}$  del esteroide tiene lugar siempre de tal modo que el haló-  
geno cargado positivamente se adiciona en la posición 9 y el halógeno cargado negativamente se adiciona en la posi-  
ción 11 de la molécula. El peso atómico del halógeno en po-  
25 sición 9 nunca puede ser menor que el del halógeno en posi-  
ción 11 a causa de la conocida electronegatividad diferen-  
te de los halógenos. La adición de halógeno en el doble en

378932

22



lace  $\Delta^{9(11)}$  se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre  $-75^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ .

5 La adición de ácido hipohalogenoso en el doble enlace  $\Delta^{9(11)}$  de los compuestos tiene lugar según los métodos de trabajo en general conocidos para ello. Un método preferido es el tratamiento del doble enlace  $\Delta^{9(11)}$  con reactivos que liberan ácido hipocloroso o hipobromoso, en presencia de agua y en medio de reacción ácido, en el transcurso de la reacción, es decir especialmente con reactivos que forman cationes halógeno, tales como por ejemplo dibromometilhidantoína, N-halogenoacilamidas, especialmente N-cloro-acetamida o N-bromo-acetamida o N-halogenoacilimidias, especialmente N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida.

15 Caso de que los productos del procedimiento a fin de cuentas deseados deban ser compuestos  $9\alpha$ -fluor, después de haber tenido lugar la adición de hipohalogenito en el doble enlace  $9,11$  se cierra, de manera también conocida, la agrupación  $9\alpha$ -bromo-(o cloro) $11\beta$ -hidroxi, por ejemplo por tratamiento con reactivos básicos tales como NaOH, KOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetato de potasio, piridina, etc., a temperatura de reacción preferiblemente elevada, para formar el anillo  $9,11$ -óxido que a continuación es transformado en la agrupación  $11\beta$ -hidroxi- $9\alpha$ -fluor mediante ácido fluorhídrico.

25 Los nuevos compuestos poseen en el ensayo de vasoconstricción, en personas de ensayo masculinas, después de aplicación oral, una excelente actividad inhibidora de la inflamación, tal como se muestra en la siguiente tabla

378932



en el ejemplo de los compuestos II hasta VI de acuerdo con el invento en comparación con la conocida  $6\alpha$ -fluor- $11\beta$ , $21$ -dihidroxi- $16\alpha$ -metil- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona (I).

5 El ensayo de vasoconstricción utilizado para la comprobación clínico-experimental de la superioridad de los compuestos según el invento se llevó a cabo de la siguiente manera: sobre la espalda de personas de ensayo masculinas (de 18 hasta 38 años) se rompió el estrato corneo aplicando y arrancando 20 veces del mismo sitio una película -  
10 de Tesafilm de 2 cm. de anchura y produciendo una hiperemia pronunciada. Entonces se aplicaron sobre campos caracterizados con un tamaño de  $4 \text{ cm}^2$  dentro de la zona desnudada con utilización de la misma presión, aproximadamente 50 mg de una base para pomadas de agua/aceite, que cada vez contenía  
15  $0,1\%$  ó  $0,01\%$  ó  $0,001\%$  de la sustancia de ensayo. Las espaldas de las personas de ensayo fueron fotografiadas entonces a intervalos de tiempo determinados con una película de color Kodak. Para evaluar la hiperemia y la vasoconstricción, se convirtió el color de los campos de piel individuales sobre la película de color Kodak en valores de claridad. Las partes proyectadas de la película de color a través de un diafragma sobre un filtro de interferencia se diferencian por su claridad. Como indicador de claridad se utilizó un  
20 multiplicador de electrones secundarios y para la determinación del índice de color se midió la corriente anódica del multiplicador de electrones secundarios. Para la determinación de la vasoconstricción, que ha de ser considerada  
25



como síndrome representativo de la inhibición de la inflamación, y que había sido evaluada en lo que se refiere a la iniciación del efecto, al grado de efecto y a la duración de efecto, se determina el índice de color de la piel desnudada no tratada y de la tratada y se compara con el índice de color de la piel normal, fijándose el índice de color de la piel normal en un valor igual a 100 y el índice de color de la piel desnudada no tratada en un valor igual a 0. Una vasoconstricción de grado pequeño, medio y elevado fué valorada entre 0 y 100.

TABLA 1

Sustancia	Dosis en %	Tiempo de observación en horas			
		1	2	3	4
I 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	5	35	65	100
	0,01	0	20	40	50
	0,001	0	20	40	55
II 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	10	55	90	100
	0,01	5	35	85	100
III 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-trimetilacetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	10	50	100	
	0,01	10	40	90	100
IV 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	20	70	100	
	0,01	15	75	100	
	0,001	5	30	80	100
V 6 $\alpha$ -fluor-2,9-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	10	45	100	
	0,01	10	30	75	100
	0,001	0	25	40	80
VI 6 $\alpha$ -fluor-2,9,11 $\beta$ -tricloro-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1	10	30	60	100
	0,01	5	30	50	90

Los resultados de ensayo reproducidos en la Tabla 1 muestran



claramente que cuando se utilizan las sustancias activas según el invento, además del comienzo de efecto más temprano, también se alcanzan el máximo de efecto deseado con mayor rapidez que en el caso de la sustancia comparativa. Además, la intensidad de efecto de las nuevas sustancias activas durante la acción es generalmente más elevada que en las sustancias de ensayo conocidas.

Los nuevos compuestos - en combinación con los excipientes usuales en la farmacia galénica - son bien apropiados para el tratamiento, por ejemplo,

a) local: de dermatitis de contacto, eczemas de la más diferente índole, neurodermitis, eritrodermia, quemaduras de primer grado, Pruritus vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus;

b) oral: de poliartritis aguda o crónica, neurodermitis, asma bronquial, fiebre de heno, etc.

EJEMPLO 1:

Una solución de 25,0 g de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 125 ml de tetrahidrofurano y 250 ml de cloruro de metileno se mezcla a -10°C con 50 g de N-clorosuccinimida y 62,5 ml de dioxano saturado con HCl. Después de 10 minutos se vierte en agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava el extracto con solución de sulfito de sodio, con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El producto bruto es cromatografiado sobre



gel de sílice. 1,3-1,9% de acetona-cloruro de metileno eluyen 5,95 g de 6 $\alpha$ -fluor-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ -dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona de punto de fusión 177-178°C (en acetona-hexano);  $[\alpha]_D^{25} = +120^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{246} = 13.100$  (en metanol). 1,9-2,8% de acetona-cloruro de metileno eluyen 9,4 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 207-209°C;  $[\alpha]_D^{25} = +86^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{249} = 14.800$  (en metanol).

10 EJEMPLO 2:

1,0 g de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se disuelven en 10 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de dimetilformamida, se mezcla con 20 ml de ácido propiónico, que contiene disuelto 5% de cloro, y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla es vertida en agua, el producto precipitado es aislado y es disuelto en 25 ml de piridina. Después de 24 horas se vierte la solución piridínica en agua helada. El producto precipitado es cromatografiado sobre gel de sílice. 21-26% de acetona-pentano eluyen 405 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 207-211°C. (en acetona-hexano).

20 EJEMPLO 3:

Una solución de 10,0 g de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-21-trimetil-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 50

378932

22



ml de tetrahidrofurano y 100 ml de cloruro de metileno se mezcla a 0°C con 20 g de N-clorosuccinimida y 20 ml de digxano saturado con HCl. Después de 20 minutos se vierte en agua, se aísla el producto precipitado y se disuelve en 100 ml de piridina. La solución es calentada a 60°C durante 2 horas y a continuación es vertida en agua helada que contiene HCl. Se extrae con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhídrico diluido, con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. 7-9% de acetona-cloruro de metileno eluyen 7,1 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-trimetilacetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 156-158°C (en acetona-hexano).

EJEMPLO 4:

1,1 g de 6 $\alpha$ -fluor-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ -dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona se disuelven en 11 ml de cloruro de metileno y se añaden a esto 17 ml de solución metanólica 0,2 N de KOH. Después de 20 minutos se diluye con cloruro de metileno y se lava con agua hasta quedar neutro. La fase orgánica es secada y concentrada, el residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. 7,5-12,8% de acetona-cloruro de metileno eluyen 670 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 211-215°C (en cloruro de metileno-hexano);  $[\alpha]_D^{25} = + 66^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\Sigma_{250} = 14.800$  (en metanol).

378932



EJEMPLO 5:

2,0 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son saponificados, tal  
como se describe en el Ejemplo 4. El producto bruto es re-  
cristalizado en acetona-hexano. Rendimiento: 1,32 g de 6 $\alpha$ -  
5 fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-  
diona de punto de fusión 210-213 $^{\circ}$ C (en acetona-hexano).

EJEMPLO 6:

300 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -  
10 metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son acetilados en 1,2 ml  
de piridina con 0,6 ml de anhídrido acético por reposo du-  
rante 45 minutos a la temperatura ambiente. Después de pre-  
cipitar con agua, se filtra con succión, se lava, se seca  
y se recristaliza en acetona-hexano. Se obtienen 255 mg de  
15 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-preg-  
nadien-3,20-diona de punto de fusión 214-215 $^{\circ}$ C;  $[\alpha]_D^{25} = + 86^{\circ}$   
(en cloroformo). UV:  $\epsilon_{249} = 14.800$  (en metanol).

EJEMPLO 7:

La solución de 1,2 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-  
20 dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 4,8 ml de  
piridina se mezcla con 2,4 ml de anhídrido de ácido butíri-  
co y se deja reposar durante 24 horas a la temperatura am-  
biente. Se vierte en agua helada, se filtra con succión el  
producto bruto, se disuelve en cloruro de metileno y se trata  
25 la solución con vapor de agua. El residuo de la destilación

378932 22



con vapor de agua es aislado y es cromatografiado sobre gel de sílice. 2,8-4,3% de acetona-cloruro de metileno eluyen 865 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-butiriloxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 91-93°C (en acetona-hexano);  $[\alpha]_D^{25} = +83^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{249} = 14.100$  (en metanol).

EJEMPLO 8:

Una solución de 1,2 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 12 ml de cloruro de metileno se mezcla con 2,4 ml de anhídrido de ácido trimetilacético y 6 ml de lejía de sosa acuosa al 20%. La mezcla es agitada intensamente bajo reflujo, a continuación es diluída con cloruro de metileno y es lavada con agua hasta quedar neutra. Después de secar y de evaporar el disolvente, se obtiene un aceite, que es cromatografiado sobre gel de sílice. 7,0-9,5% de acetona-cloruro de metileno eluyen 1,21 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-trimetilacetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 157-158°C (en acetona-hexano);  $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{249} = 14.100$  (en metanol).

EJEMPLO 9:

Una solución de 1,0 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 4 ml de piridina y 2 ml de anhídrido de ácido capronico se dejan reposar durante 24 horas a 25°C. Se vierte en agua helada y se

3789322



extrae con cloruro de metileno. El extracto es lavado con ácido clorhídrico diluido, con solución de bicarbonato de sodio y con agua, es secado y es cromatografiado sobre gel de sílice. 7-10% de acetona-pentano eluyen 833 mg de 6 $\alpha$ -  
5 fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-hexanoiloxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en forma de aceite muy viscoso incoloro.  
 $[\alpha]_D^{25} = + 80^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{249} = 14.600$ (en metanol).

EJEMPLO 10:

7,0 ml de piridina son enfriados a  $-15^\circ\text{C}$  y son mez  
10 clados con 0,4 ml de trióxido de azufre recientemente desti  
lado. A una temperatura interna de  $0^\circ\text{C}$  se añaden 3,0 g de  
6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
3,20-diona a la mezcla, y se agita durante 1 hora, elevándo  
se la temperatura interna desde  $0^\circ\text{C}$  hasta la temperatura am-  
15 biente. Después se diluye con 65 ml de agua, se lleva a pH =  
8,6 con 22,2 ml de lejía de sosa y se extrae varias veces  
con cloruro de metileno para eliminar la piridina. La fase  
acuosa es concentrada por evaporación en vacío a  $40^\circ\text{C}$  y el  
residuo es digerido con metanol. Se separa por filtración del  
20 sulfato de sodio no disuelto y se evapora el metanol. El re  
siduo es recogido en un poco de metanol y es hecho cristali  
zar por adición de éter. Se obtienen 2,52 g de (6 $\alpha$ -fluor-2-  
cloro-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-il)-  
sulfato de sodio de punto de fusión  $181-185^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{25} = + 65^\circ$   
25 (en metanol). UV:  $\epsilon_{250} = 14.800$  (en metanol).

378932



EJEMPLO 11:

1,4 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 2,8 ml de piridina se mezclan con 1,4 ml de anhídrido de ácido valeriánico y se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es sometida a una destilación con vapor de agua. A partir del residuo de destilación, el producto es aislado con cloruro de metileno y es recristalizado en acetona-hexano. Rendimiento: 970 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-valeriloxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 192-195°C.  $[\alpha]_D = + 98^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\Sigma_{249} = 15.300$  (en metanol).

EJEMPLO 12:

2,0 g de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\alpha$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se disuelven en 10 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de cloruro de metileno, y se mezcla a -10°C con 4,0 g de N-clorosuccinimida y 5,2 ml de dioxano saturado con HCl. Después de 15 minutos se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. El extracto es lavado con solución de bisulfito de sodio, con solución de bicarbonato de sodio y con agua, y después del secado es concentrado sobre sulfato de sodio. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. 20-25% de acetona-hexano eluyen 655 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\alpha$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 216-218,5°C (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 41^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\Sigma_{250} = 15.800$  (en metanol).

378932



EJEMPLO 13:

5 Una mezcla de 5,9 g de 6 $\alpha$ -fluor-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ -dicloro-  
11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-3,20-diona, 29,5  
ml de dimetilformamida, 5,9 ml de piridina y 2,95 ml de clo-  
10 ruro de metansulfonilo es calentada durante 80 minutos ba-  
jo nitrógeno. Después de enfriar se vierte en agua, se ais-  
la el producto precipitado y se cromatografía sobre gel de  
sílice. 2,2-3,6% de acetona-cloruro de metileno eluyen 3,43 g  
de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-pregna-  
15 trien-3,20-diona de punto de fusión 161-162°C (en acetona-  
hexano);  $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{245} = 16.000$   
(en metanol).

EJEMPLO 14:

15 9,2 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar -  
tal como se describe en el Ejemplo 13 - con cloruro de metan-  
sulfonilo en dimetilformamida-piridina. Rendimiento 7,65 g  
de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-pregna-  
20 trien-3,20-diona de punto de fusión 159-160°C (en acetona-  
hexano).

EJEMPLO 15:

25 Una solución de 3,0 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-21-  
acetoxi-16 $\alpha$ -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-cloro  
succinimida y 12 ml de ácido perclórico al 70% y se agita

378932



1970

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. 2,3-4,3% de acetona-cloruro de metileno eluyen 1,23 g de 6 $\alpha$ -fluor-2,9-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 120-121°C (en metanol);  $[\alpha]_D^{25} = +104^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{246} = 14.800$  (en metanol).

EJEMPLO 16:

Una solución de 8,5 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona en 340 ml de dioxano se mezcla con 85 ml de agua, 8,5 g de N-bromosuccinimida y 8,5 ml de ácido perclórico al 70%. Después de 50 minutos se vierte en agua helada que contiene sulfito de sodio y se aísla el producto precipitado. Rendimiento: 10,3 g de producto bruto. 500 mg, recristalizados en cloruro de metileno-acetona-hexano, proporcionan 400 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-9-bromo-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 183-185°C (con descomposición);  $[\alpha]_D^{25} = +93^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{249} = 13.300$  (en metanol).

EJEMPLO 17:

9,8 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-9-bromo-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se disuelven en 250 ml de etanol, se mezclan con 12,5 g de acetato de po

378932



5 tasio y se calienta durante 2 horas bajo reflujo. El producto de reacción es aislado por precipitación con agua y a continuación es cromatografiado sobre gel de sílice. 14-17% de acetona-pentano eluyen 6,6 g de producto bruto. 200 mg, recristalizados en acetona-hexano, proporcionan 145 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-21-acetoxi-9,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 140,5-142 $^{\circ}$ C;  $[\alpha]_D^{25} = + 38^{\circ}$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{253} = 15.200$  (en metanol).

EJEMPLO 18:

10 A -50 $^{\circ}$ C se mezclan 19 ml de dimetilformamida con 19 ml de fluoruro de hidrógeno anhidro. En la mezcla se disuelven 6,4 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-21-acetoxi-9,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, se deja reposar durante 5 días a la temperatura ambiente y se vierte entonces en 15 1300 ml de agua, que contiene disueltos 130 g de bicarbonato de potasio. La sustancia precipitada es filtrada con succión y es disuelta en cloruro de metileno, la solución es secada con sulfato de sodio y es concentrada por evaporación. El residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. 4,7-7,8% 20 de acetona-cloruro de metileno eluyen 2,62 g de 6 $\alpha$ ,9-difluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 204-205 $^{\circ}$ C (en acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 84^{\circ}$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{244} = 16.200$  (en metanol).

EJEMPLO 19:

25 400 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2,9-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-

378932



5 acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 8 ml de cloruro de metileno. Se añaden a esto 8 ml de solución metanólica 0,2 N de hidróxido de potasio y se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente bajo ni-  
10 trógeno. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con - agua hasta quedar neutro, se seca y se concentra en vacío. El residuo es cromatografiado. 11-13,5% de acetona-cloruro de metileno eluyen 155 mg de 6 $\alpha$ -fluor-2,9-dicloro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\alpha$ -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). UV:  $\epsilon_{245} = 15.200$  (en metanol).

EJEMPLO 20:

15 2,42 g de 6 $\alpha$ ,9-difluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son saponificados con solución de hidróxido de potasio tal como se describe en el Ejemplo 19. El producto bruto es cromatografiado sobre gel de sílice. 22-27% de acetona-hexano eluyen 1,23 g de 6 $\alpha$ ,9-difluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 190-200°C;  
20  $[\alpha]_D^{25} = + 63^{\circ}$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{246} = 15-100$ (en metanol).

EJEMPLO 21:

25 La solución de 927 mg de 6 $\alpha$ ,9-difluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-14-pregnadien-3,20-diona en 9,5 ml de cloruro de metileno se mezcla con 1,85 ml de anhídrido de ácido trimetilacético y con 4,6 ml de lejía de so

378932



sa acuosa al 20%. La mezcla es agitada intensamente bajo re  
flujo, a continuación es diluida con cloruro de metileno y  
es lavada con agua hasta quedar neutra. El disolvente es  
evaporado después del secado sobre sulfato de sodio, y el  
5 residuo es cromatografiado sobre gel de sílice. 8,8-10% de  
acetona-pentano eluyen 840 mg de 6 $\alpha$ ,9-difluor-2-cloro-11 $\beta$ -  
hidroxi-21-trimetilacetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-  
diona de punto de fusión 106-108°C;  $[\alpha]_D^{25} = + 78^{\circ}$  (en cloro  
formo). UV:  $\epsilon_{247} = 16.200$  (en metanol).

10 EJEMPLO 22:

Una solución de 1,7 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-21-ace  
toxi-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona en 85 ml de  
ácido acético concentrado se mezcla con 1,7 g de N-cloro  
succinimida, 8,5 g de cloruro de litio y 1,7 ml de dioxano  
15 saturado con cloruro de hidrógeno. La mezcla es agitada a  
la temperatura ambiente durante 90 minutos y a continuación  
es vertida en agua helada que contiene sulfito de sodio. El  
producto precipitado es aislado y es cromatografiado sobre  
gel de sílice. 20-25% de acetona-pentano eluyen 514 mg de  
20 6 $\alpha$ -fluor-2,9,11 $\beta$ -tricloro-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna-  
dien-3,20-diona de punto de fusión 223-228°C (en acetona-he  
xano);  $[\alpha]_D^{25} = + 127^{\circ}$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{244} = 15.400$  (en  
metanol).

EJEMPLO 23:

En una mezcla de 6 ml de fluoruro de hidrógeno

378932



anhidro, 9 ml de tetrahidrofurano y 12 ml de cloruro de me-  
tileno se diluyen, a -50°C, 3,0 g de 6 $\alpha$ -fluor-2-cloro-21-  
acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11 $\beta$ )-pregnatrien-3,20-diona así como  
6,0 g de N-clorosuccinimida. Después de un tiempo de reac-  
5 ción de 18 horas a 0°C se vierte en agua, que contiene di-  
sueitos bicarbonato de sodio y bisulfito de sodio. La sus-  
tancia precipitada es aislada y es cromatografiada sobre gel  
de sílice. 13-15% de acetona-pentano eluyen 882 mg de 6 $\alpha$ ,  
11 $\beta$ -difluor-2,9-dicloro-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
10 3,20-diona de punto de fusión 221-224°C (en acetona-hexano).  
 $[\alpha]_D^{25} = + 81^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{244} = 14.800$ (en metanol).

EJEMPLO 24:

1,0 g de 6 $\alpha$ ,9-difluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 2 ml de piridina se  
15 mezclan con 1 ml de anhídrido de ácido valerianico y se agi-  
ta durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reac-  
ción es sometida a una destilación con vapor de agua. Desde  
el residuo de destilación se aísla el producto con cloruro  
de metileno y a continuación se cromatografía sobre gel de  
20 sílice. 9-30% de acetona-pentano eluyen 950 mg de 6 $\alpha$ ,9-  
difluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-valeriloxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-preg-  
nadien-3,20-diona de punto de fusión 164-165°C (en acetona-  
hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 91^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{245} = 16-100$   
(en metanol).

25 EJEMPLO 25:

3,5 g de 6 $\alpha$ -fluor-2,9-dicloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-

378932



16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar  
- tal como se describe en el Ejemplo 24 - con anhídrido de  
ácido valerianico. El producto bruto es cromatografiado so-  
bre gel de sílice. 30% de acetona-pentano eluyen 1,96 g de  
5 6 $\alpha$ -fluor-2,9-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-valeriloxi-16 $\alpha$ -metil-  
1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 197-199 $^{\circ}$ C (en  
acetona-hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 110^{\circ}$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{246} =$   
15.400 (en metanol).

EJEMPLO 26:

10 5,7 ml de piridina son enfriados a -15 $^{\circ}$ C y son mez-  
clados con 0,25 ml de trióxido de azufre recientemente des-  
tilado. A una temperatura interna de aproximadamente 0 $^{\circ}$ C se  
añaden 1,78 g de 6 $\alpha$ ,9-difluor-2-cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -  
metil-1,4-pregnadien-3,20-diona a la mezcla y se agita du-  
15 rante una hora, elevándose la temperatura interna hasta la tem-  
peratura ambiente. A continuación, se diluye con 40 ml de  
agua, se ajusta a pH = 8,6 con 16,9 ml de lejía de sosa 1 N  
y se extrae varias veces con cloruro de metileno para elimi-  
nar la piridina. La fase acuosa es concentrada por evapora-  
20 ción en vacío a aproximadamente 40 $^{\circ}$ C y el residuo es digeri-  
do con metanol. Se separa por filtración del producto no di-  
suelto y se evapora el disolvente. El residuo es recogido  
en un poco de metanol y es hecho cristalizar por adición de  
éter. Rendimiento: 1,32 g de (6 $\alpha$ ,9-difluor-2-cloro-11 $\beta$ -hidro-  
25 xi-3,20-dioxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-il)-sulfato de so-  
dio de punto de fusión 190-194 $^{\circ}$ C.  $[\alpha]_D^{25} = + 47^{\circ}$  (en metanol).  
UV:  $\epsilon_{246} = 14.900$  (en metanol).



378932

22

EJEMPLO 27:

1,9 g de 6 $\alpha$ -fluor-2,9-dicloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar -  
tal como se describe en el Ejemplo 26. Rendimiento: 820 mg  
5 de (6 $\alpha$ -fluor-2,9-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-16 $\alpha$ -metil-  
1,4-pregnadien-21-il)-sulfato de sodio de punto de fusión:  
192-197°C  $[\alpha]_D^{25} = + 66^\circ$  (en metanol). UV:  $\epsilon_{247} = 13.500$  (en  
metanol).

EJEMPLO 28:

10 4,0 g de 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -difluor-2,9-dicloro-21-acetoxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son saponificados con  
solución de hidróxido de potasio - tal como se describe en  
el Ejemplo 19. Después de recristalizar en acetona/hexano se  
obtienen 1,5 g de 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -difluor-2,9-dicloro-21-hidroxi-16 $\alpha$ -  
15 metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 236-239°C.  
 $[\alpha]_D^{25} = + 95^\circ$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{244} = 15.200$  (en metanol).

EJEMPLO 29:

1,90 g de 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -difluor-2,9-dicloro-21-hidroxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son esterificados - tal  
20 como se describe en el Ejemplo 24 - con ácido valeriánico.  
El producto bruto es cromatografiado. 6-8% de acetona/penta  
no eluyen 1,33 g de 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -difluor-2,9-dicloro-21-valeroxi-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 66-  
67°C (en acetona/hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 80^\circ$  (en cloroformo).  
25 UV:  $\epsilon_{244} = 14.100$  (en metanol).

378932



EJEMPLO 30:

2,0 g de 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -difluor-2,9-dicloro-21-hidroxi-  
 16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son esterificados - tal  
 como se describe en el Ejemplo 21 - con ácido trimetilacéti  
 5 co. El producto bruto es cromatografiado. 6-8% de acetona/  
 pentano eluyen 1,85 g de 6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -difluor-2,9-dicloro-21-tri  
 metilacetoxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto  
 de fusión 197-198,5 $^{\circ}$ C (en acetona/hexano).  $[\alpha]_D^{25} = + 85^{\circ}$  (en  
 cloroformo). UV:  $\epsilon_{244} = 15,700$  (en metanol).

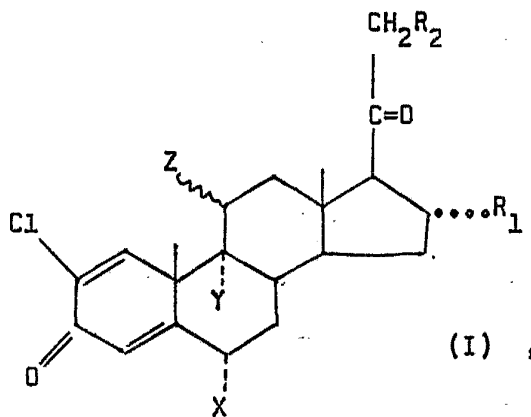
10

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de 2-cloro-  
 $\Delta^{1,4}$ -esteroides de la fórmula general I

15



20

en la que R<sub>1</sub> significa hidrógeno o un grupo metilo; R<sub>2</sub> sig-  
 nifica hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterificado;  
 X significa flúor, cloro o un grupo metilo; Y significa hi-

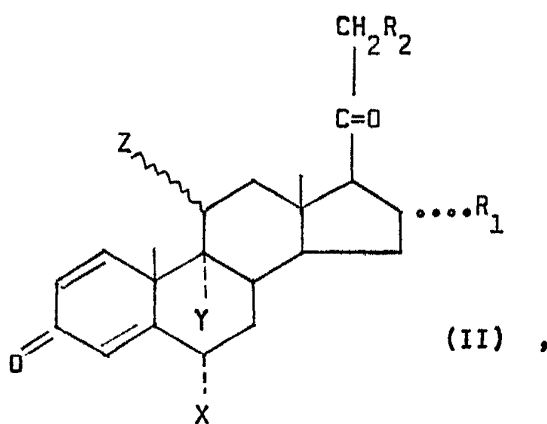
378932

22



drógeno o un átomo de halógeno; Z significa un átomo de halógeno con el mismo peso atómico o con uno menor que Y, un grupo hidroxilo en posición  $\beta$ , o caso de que Y sea igual a hidrógeno, también significa un grupo hidroxilo en posición  $\alpha$ ,  
5 caracterizado porque a) se adiciona cloro en el doble enlace  $\Delta^1$  de un compuesto de la fórmula general II

10



15

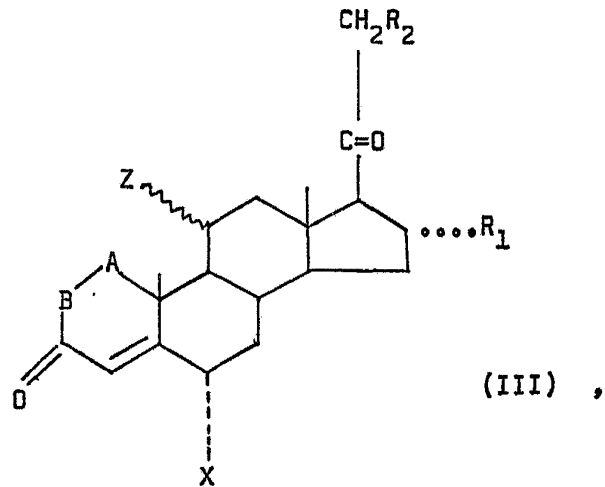
20

en la que  $R_1$ , X, Y y Z poseen los mismos significados que en la fórmula I y  $R_2$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo esterificado, en un disolvente polar inerte, y se separa por cromatografía o se trata con una amina terciaria la mezcla resultante primeramente, que consiste en el compuesto 1,2-dicloro- $\Delta^4$  y en el compuesto 2-cloro- $\Delta^{1,4}$ , así como en caso deseado se saponifican grupos 21-hidroxilo esterificados y a continuación en caso deseado se esterifican de nuevo, o ; b) porque para la preparación de productos del procedimiento en que Y tiene el significado de un átomo de halógeno se separa de manera de por si conocida el grupo hidroxilo en posición 11 en forma de agua con simultanea separación de un átomo de cloro



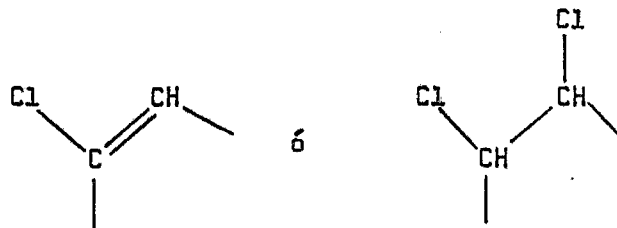
en posición 1 eventualmente presente en forma de cloruro de hidrógeno, desde un compuesto de la fórmula general III

5



en la que X y R<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula I, Z significa un grupo hidroxilo en posición α o β, R<sub>2</sub> significa hidrógeno o un grupo hidroxilo esterificado y -B-A- significa las agrupaciones

10



15

y se adiciona halógeno o ácido hipocloroso o hipobromoso en el doble enlace Δ<sup>9(11)</sup> resultante, y en caso deseado se transforman los compuestos 9-halógeno-11-hidroxi obtenidos en el 9,11β-spóxido y a continuación se adiciona fluoruro de hidrógeno, así como en caso deseado se saponifican grupos 21-hidroxilo esterificados y después en caso deseado se esterifican de nuevo.

20

2.- Procedimiento para la preparación de 2-cloro-

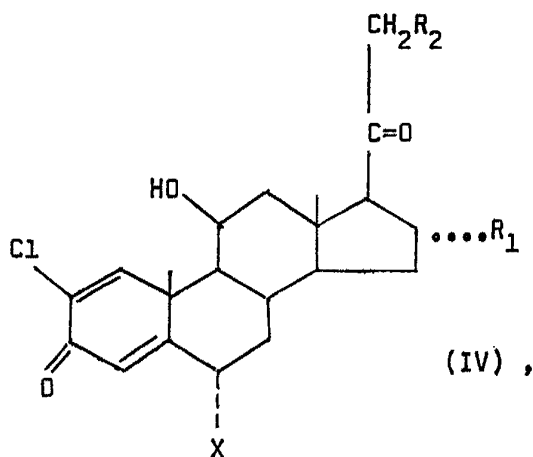
378932

22



$\Delta^{1,4}$ - esteroides de la fórmula general IV

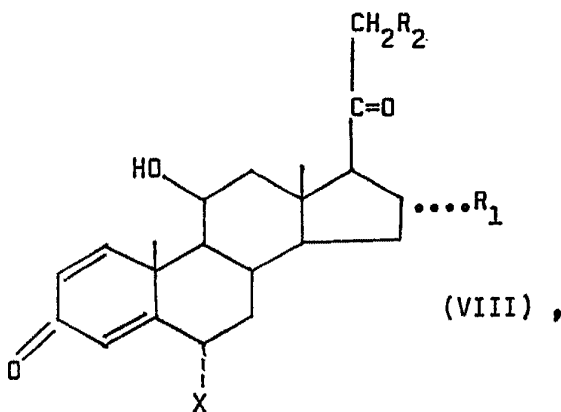
5



en que X significa flúor, cloro o un grupo metilo,  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo metilo y  $R_2$  significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado, caracterizado porque se adiciona cloro en el doble enlace  $\Delta^1$  de compuestos de la fórmula general VIII

10

15



en la que X y  $R_1$  poseen los mismos significados que en la fórmula IV y  $R_2$  es hidrógeno o un grupo hidroxilo esterificado, en un disolvente polar inerte, y se separa por cromatografía o se trata con una amina terciaria la mezcla re-

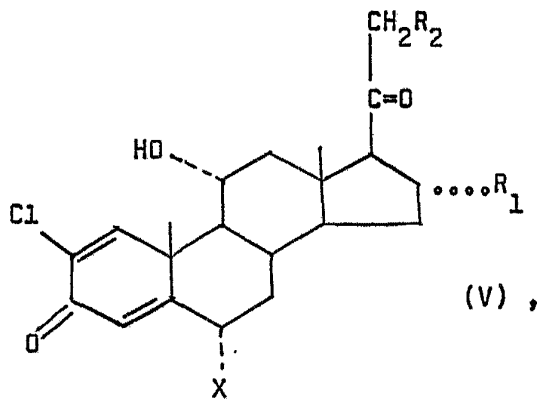
378932



sultante primariamente, que consista en el compuesto 1,2-dicloro- $\Delta^4$  y en el compuesto 2-cloro- $\Delta^{1,4}$ , así como en caso deseado se saponifican grupos 21-hidroxilo esterificados y después en caso deseado se esterifican de nuevo.

5

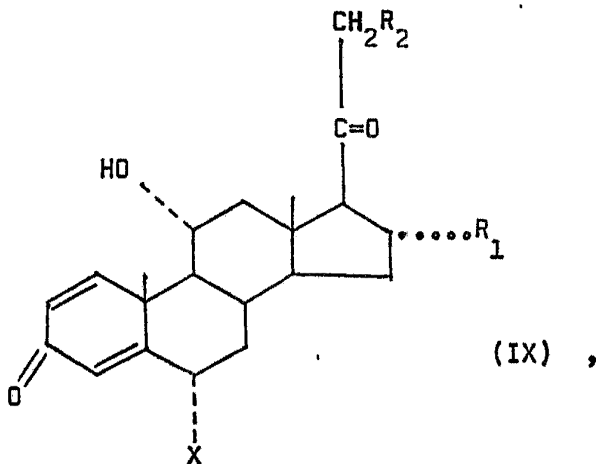
3.- Procedimiento para la preparación de 2-cloro- $\Delta^{1,4}$ -esteroides de la fórmula general V



10

en que X significa flúor, cloro o un grupo metilo,  $R_1$  significa hidrógeno o un grupo metilo y  $R_2$  significa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado, caracterizado porque se adiciona cloro en el doble enlace  $\Delta^1$  de compuestos de la fórmula general IX

15



378932

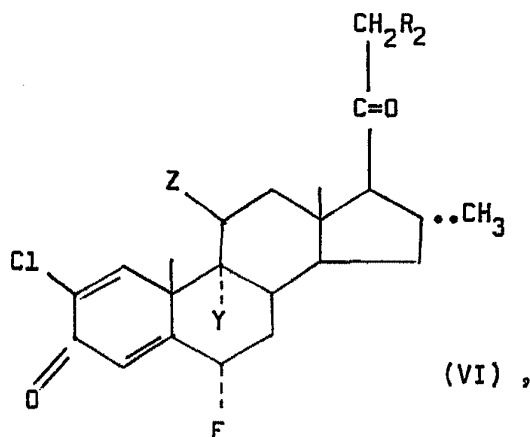


en la que X y R<sub>1</sub> poseen los mismos significados que en la fórmula V y R<sub>2</sub> representa hidrógeno o un grupo hidroxilo esterificado, en un disolvente polar inerte y se separa por cromatografía o se trata con una amina terciaria la mezcla resultante primariamente, que consiste en el compuesto 1,2-dicloro- $\Delta^4$  y en el compuesto 2-cloro- $\Delta^{1,4}$ , así como en caso deseado se saponifican grupos 21-hidroxilo esterificados y después se esterifican de nuevo.

5

10

4.- Procedimiento para la preparación de 2-cloro- $\Delta^{1,4}$ -esteroides de la fórmula general VI



15

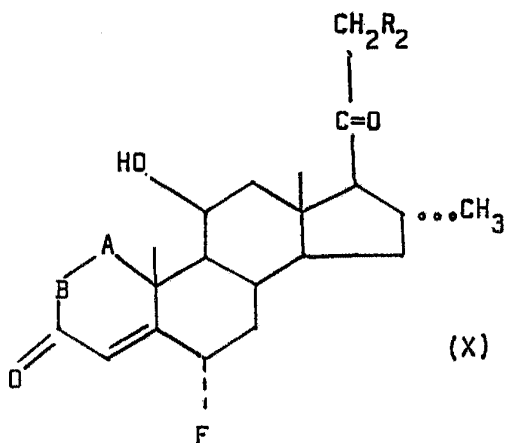
en la que R<sub>2</sub> significa un grupo hidroxilo libre o esterificado, Y significa un átomo de halógeno y Z significa un átomo de halógeno con el mismo peso atómico o con uno menor que Y o también un grupo hidroxilo en posición  $\beta$ , caracterizado porque de manera de por sí conocida, en un compuesto de la fórmula general X

20

378932

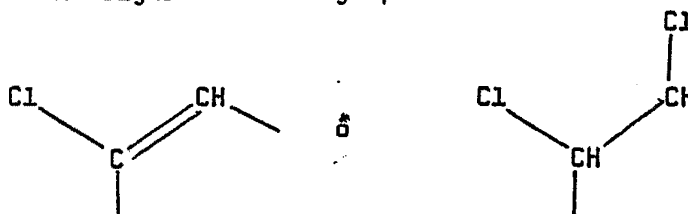


5



en la que R significa hidrógeno o un grupo hidroxilo esterificado y -B-A- significa las agrupaciones

10



15

20

se separa agua de la posición 9,11 o, caso de que los compuestos 1,2-dicloro de la fórmula III sean productos de partida, se separan al mismo tiempo agua desde la posición 9,11 y cloruro de hidrógeno desde la posición 1,2, a continuación se adiciona halógeno o ácido hipocloroso o hipobromoso en el doble enlace  $\Delta^{9(11)}$  y en caso deseado se transforman los compuestos 9-halógeno-11-hidroxi obtenidos en el 9,11 $\beta$ -epóxido y a continuación se abre el anillo epóxido con fluoruro de hidrógeno así como en caso deseado se saponifican grupos 21-hidroxi lo esterificados y después en caso deseado se esterifican de nuevo.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la adición de cloro en el

378932



doble enlace  $\Delta^1$  se utiliza cloro elemental.

5 6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la adición de cloro en el doble enlace  $\Delta^1$  se utilizan N-cloroacilamidas, preferiblemente N-cloroacetamida o N-cloroacilamidas, preferiblemente N-clorosuccinimida.

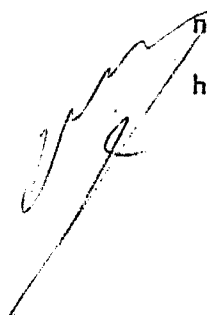
7.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo la cloración a temperaturas entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ .

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

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

20 10.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de reactivo que suministra cationes halógeno se utilizan halógeno libre, halógenoacilamidas, preferiblemente halógenoacetamida o halógenoacilimidadas, preferiblemente halógenosuccinimida.

25 11.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de reactivo que suministra halógeno negativo se utiliza ácido halogenohídrico o halogenuros alcalinos, preferiblemente halogenuros de litio.



378930



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

5

13.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-CLORO- $\Delta^{1,4}$ -ESTEROIDES".

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

Madrid, 22 ABR 1970

CARLOS BERNARDO CANDELAS  
P.F.