



412235

**memoria descriptiva** 412235

F.C. 25-3-75

Int. Cl. C075.11A61K

CLASE DE REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

The Upjohn Company.  
- sociedad EE.UU. -

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Kalamazoo (EE.UU.)  
301 Henrietta Michigan 49001

OBJETO

" Procedimiento para producir acetatos "

INVENTORES :

1.- Donald Emory Ayer - 2.- Carl Alvin Schlagel y 3.-  
Gordon Leonard Flynn (todos de nacionalidad EE.UU.)

PRIORIDADES:

Solicitud Pte. U.S.A. Serial nº233.337 del 9 de Marzo de 1972. y  
Solicitud Pte. U.S.A. Serial nº 316.973 del 20 de Diciembre de 1972.

MO/.



-2-

412235

2759A

1

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Esta invención abarca la preparación del nuevo compuesto  
17,21-diacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metil-  
pregna-1,4-dien-3,20-diona (1) y métodos y formulaciones para usar co-  
mo antiinflamatorio por vía tópica, oral y parenteral.

5

10

15

20

25

30



-2-

412235

-3-

2759A

1

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

El compuesto  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona (10) y el 21-acetato se exponen en la Patente de E.U.A. 3,557,158 y se describen como poseyendo propiedades antiinflamatorias.

5

Una variedad de compuestos esteroides han encontrado uso como agentes antiinflamatorios locales o tópicos. Estos se administran eficazmente en seres humanos y animales en formas farmacéuticas convenientes tales como cremas, lociones, ungüentos, soluciones, suspensiones, gotas, aerosoles, polvos para rociar, supositorios y semejantes y producen reducción del proceso inflamatorio en el lugar de su aplicación por ejemplo en desórdenes cutáneos. Se usan para controlar dermatosis que responden a corticosteroides tales como psoriasis, eczema, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica por contacto proporcionando alivio sintomático.

10

15

20

Es característico de la mayoría de los corticosteroides previos usados como se describió antes como agentes antiinflamatorios tópicos, una reducción algo anómala en la eficacia en aplicaciones abiertas o no ocluidas comparada con las aplicaciones ocluidas. En consecuencia para desarrollar el potencial completo de la mayoría de los corticosteroides antiinflamatorios previos sobre la piel, comúnmente se tolera el inconveniente de la aplicación ocluida, a pesar del esfuerzo aumentado, la dificultad en cubrir el area afectada y el efecto restrictivo de la aplicación ocluida al paciente.

25

30



412235

-4-

2759 A

RESUMEN DE LA INVENCION

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

El nuevo compuesto de esta invención (1) puede prepararse para administrar como un antiinflamatorio tópico o local en cualquiera de las formas farmacéuticas convencionales antes indicada. Manifiesta un alto nivel de potencia, permitiendo la aplicación de concentraciones comparativamente reducidas y siendo muy eficaz sobre el espectro total de enfermedades para las cuales hasta ahora se han usado los corticosteroides tópicos o locales. Además y de gran significado médico y práctico, su eficacia sobre la piel es mayor en la forma no ocluída que aquella de los corticosteroides estrechamente relacionados ensayados, tales como acetonida de la fluocinolona y valerato de betametasona.

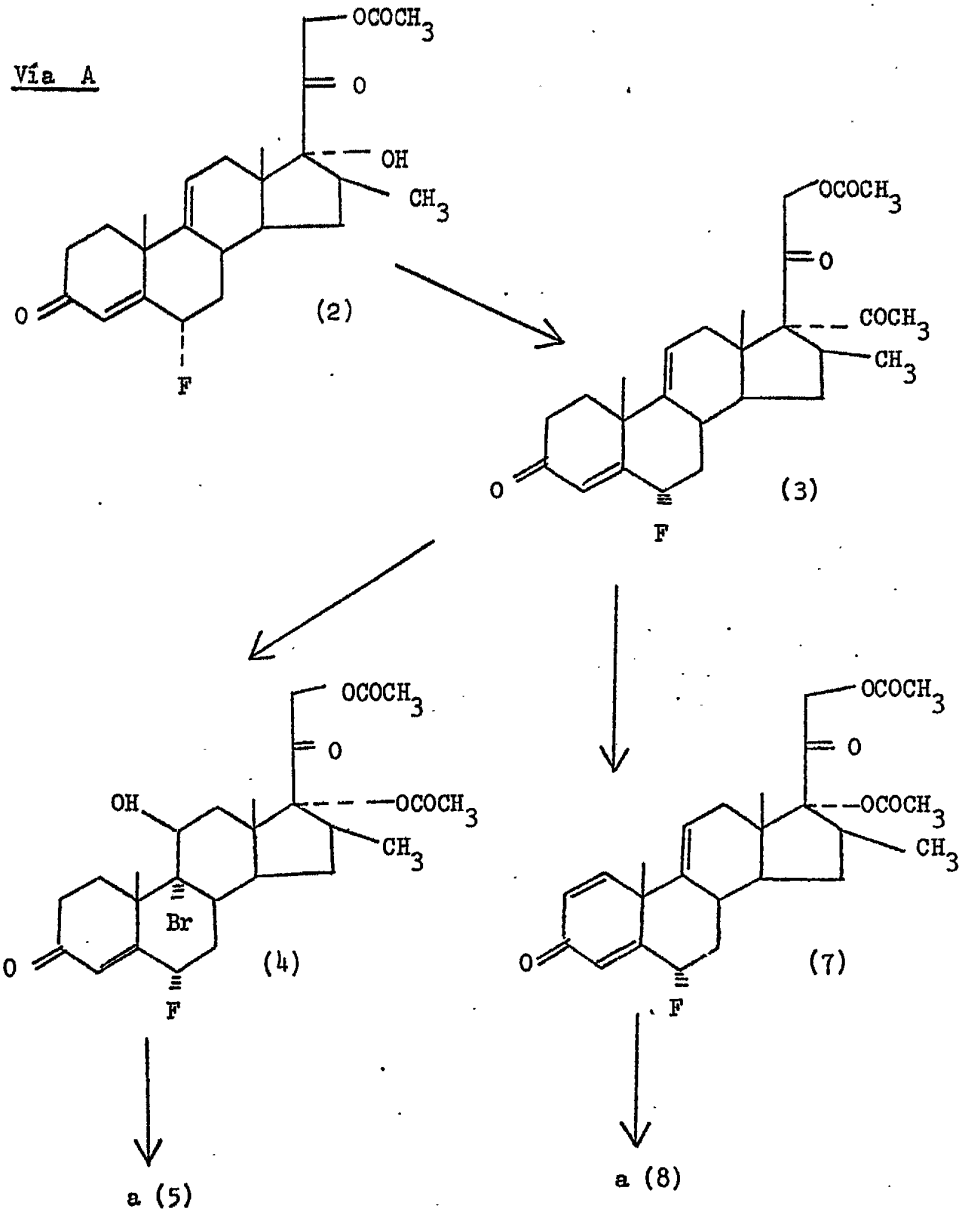
15  
20  
25  
30

El nuevo compuesto de esta invención, y las preparaciones farmacéuticas apropiadas que contienen concentraciones eficaces del mismo pueden usarse para controlar y reducir el proceso inflamatorio en el hombre y en otros animales de sangre caliente, y por lo tanto pueden usarse en tratamiento humano y veterinario particularmente en donde se indica el efecto antiinflamatorio tópico o local, pero también por vía oral o parenteral para efectos sistémico para el alivio de padecimientos reumáticos, alérgicos, dermatológicos y oculares que generalmente responden a agentes antiinflamatorios. Más específicamente, las composiciones de la presente invención son útiles para reducir los síntomas de artritis gotosa, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis soriácica, tromboflebitis superficial aguda y síndromes dolorosos del hombro tales

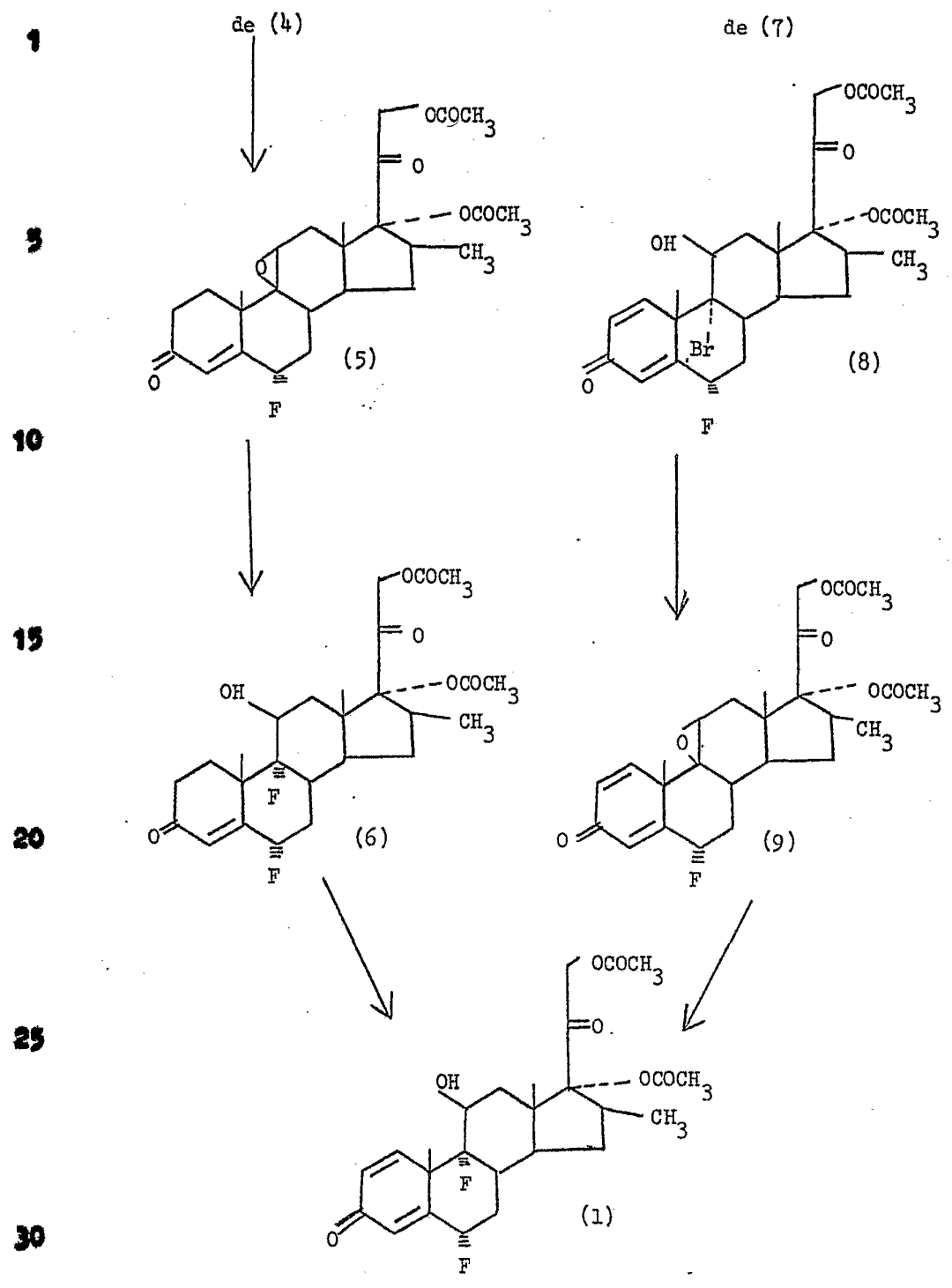


1 como peritendinitis, capsulitis, bursitis y dermatitis aguda del hom-  
bro, neumodermatitis, prurito anogenital, dermatitis seborreica y se-  
mejantes.

5 El nuevo compuesto de esta invención puede prepararse de  
acuerdo con la siguiente serie de etapas químicas.



#3 MARCH 1957





-7- 412235

2759 A

1

Vía B

5

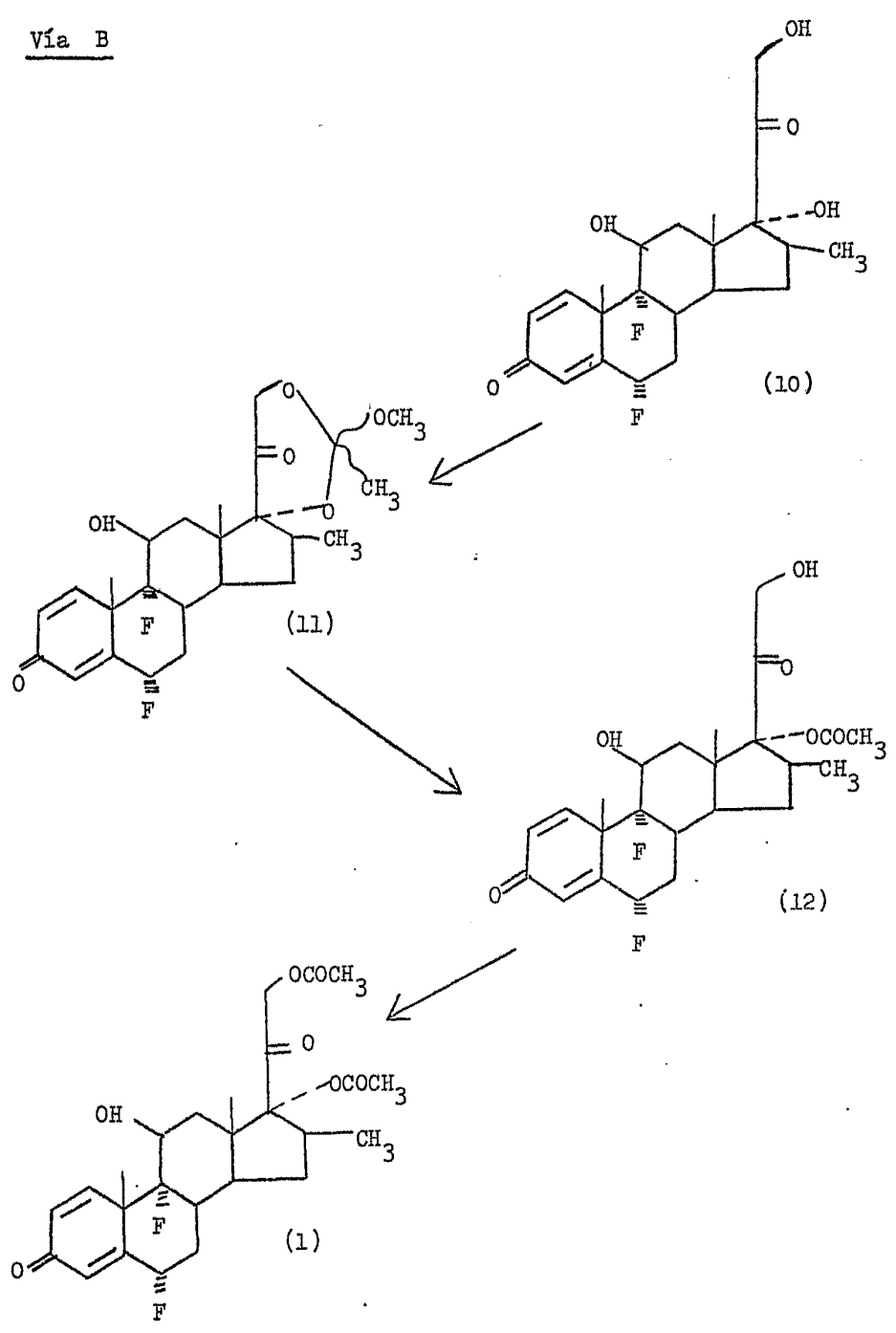
10

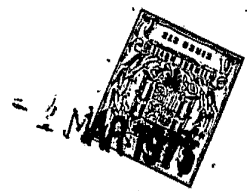
15

20

25

30





1

En el esquema de reacción A el material de partida 21-acetato de 6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9(11)-dien-3,20-diona (2) se expone en la Patente de E.U.A. 3,557,158 (Ejemplo 15A). La conversión de este compuesto en (3) puede llevarse a cabo con un agente acetilante tal como anhídrido acético o ácido acético en presencia de un promotor de la acetilación tal como anhídrido trifluoroacético y en presencia de un ácido fuerte tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido perclórico en un solvente que sea inerte para la reacción. Alternativamente el material de partida puede calentarse a reflujo con anhídrido acético y una base tal como carbonato de calcio durante un período de 3 a 24 horas, luego verterse en agua y procesarse de la forma usual.

5

10

15

20

25

30

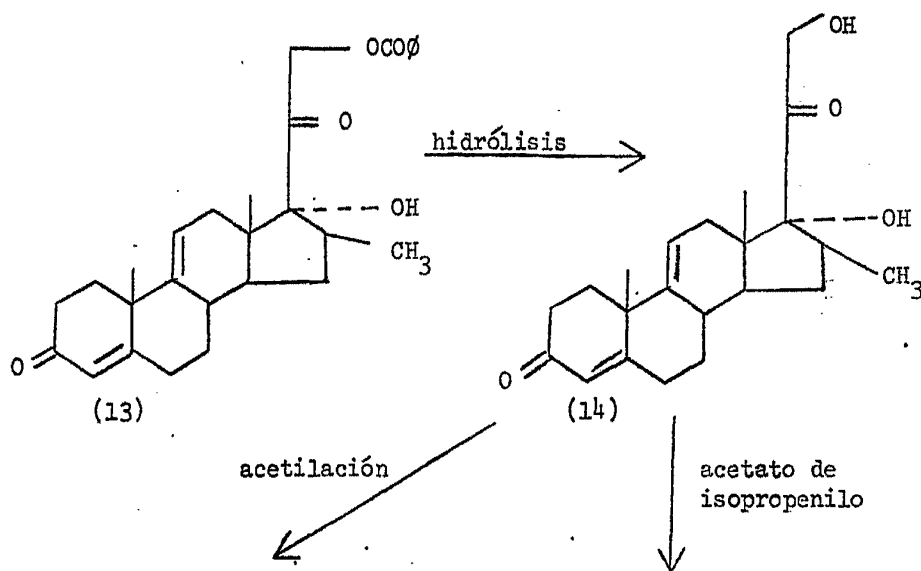
El compuesto (3) puede someterse a la 1-dehidrogenación en esta etapa, seguido por 9-fluoración, o alternativamente puede 9-fluorarse y luego someterse a la 1-dehidrogenación. Ambas secuencias alternativas de las etapas de reacción se muestran en la Vía A, anterior y ambas producen como producto final el compuesto de esta invención. El seguir una de las dos secuencias alternativas es opcional y depende de las situaciones particulares de economía, equipo disponible, reactivos y semejantes. Los procesos generales de conversión involucrados es decir, 1-dehidrogenación y 9-fluoración son bien conocidos en la química de los esteroides y pueden llevarse a cabo como se aplicó anteriormente en la materia a compuestos similares que carecen de los grupos 17,21-diacetato que caracterizan a esta invención. Por ejemplo, son aplicables la exposición y descripción de estos procesos

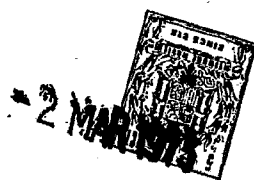


de conversión en la Patente de E.U.A. 3,557,158.

El material de partida  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona (10) para la Vía B también se expone en la Patente de E.U.A. No. 3,557,158. La conversión a (11) y luego a (12) se lleva a cabo de acuerdo con los procesos expuestos en la Patente de E.U.A. 3,147,249 y la Patente Francesa 1,332,764. La conversión de (12) en el compuesto deseado (1) implica la 21-acetilación y puede llevarse a cabo de la forma hasta ahora conocida para conseguir ésto con compuestos esteroides similares, es decir, usando anhídrido acético en presencia de una base. El método expuesto en la Patente de E.U.A. 3,557,158 es adecuado.

Un método alternativo y en muchos aspectos preferible de producir el nuevo compuesto (1) a través del intermediario (7) se muestra esquemáticamente como sigue:



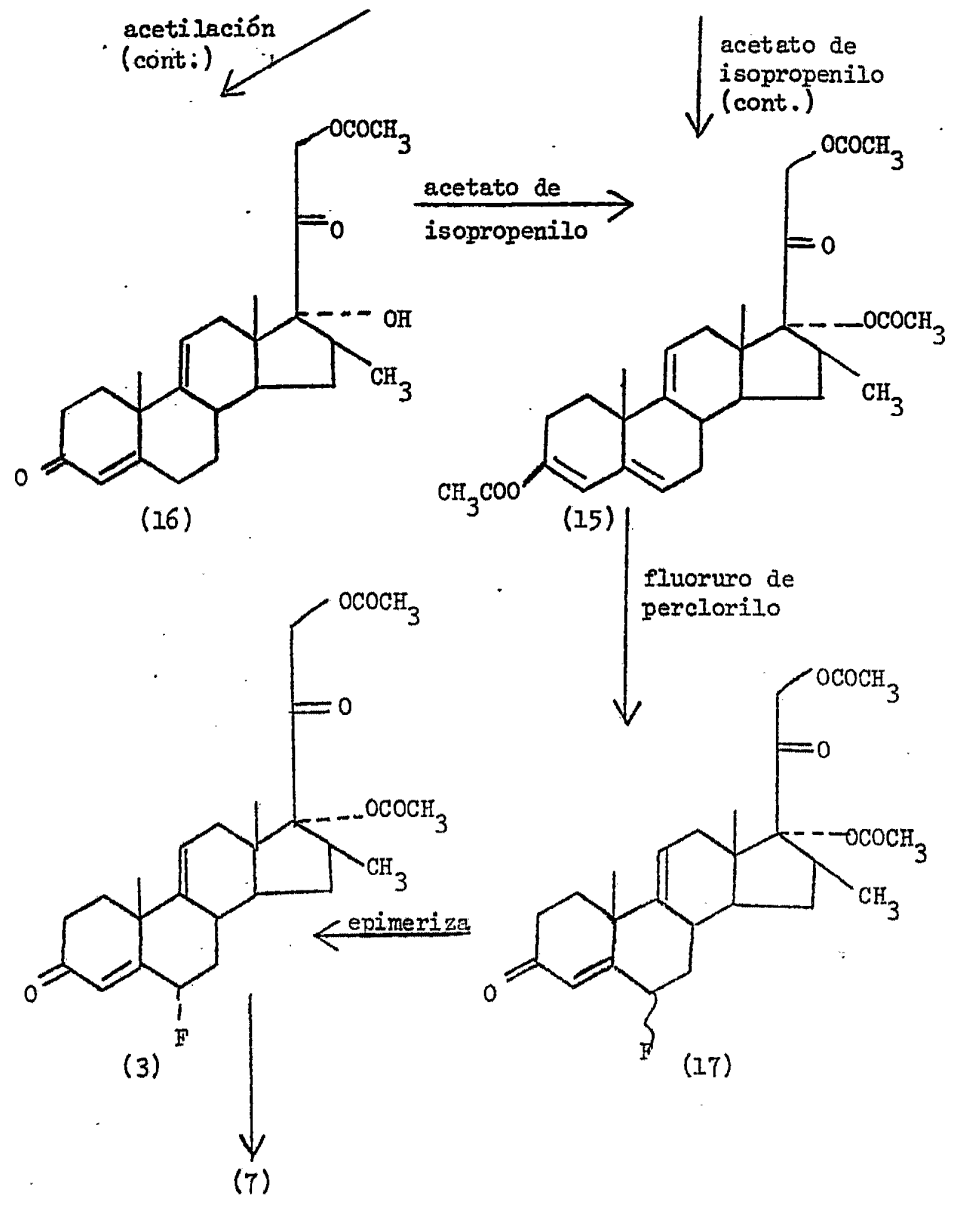


412235

-10-

2759A

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



El material de partida (13) puede prepararse por procedimientos de esterificación convencionales (aplicado al correspondiente compuesto 21-hidroxi) como se usan para preparar 21-benzoato de esteroides análogos.



412235

-11-

2759A

1  
5  
La hidrólisis de (13) a (14) puede llevarse a cabo de una manera conocida, como tratamiento con una base, por ejemplo carbonato de sodio o potasio metanólico.

La conversión de (14) o (16) a (15) puede llevarse a cabo en un solvente inerte en presencia de un agente ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido fosfórico.

10  
15  
20  
La conversión de (15) a (17) puede llevarse a cabo en solventes tales como dimetilformamida acuosa, acetona acuosa, dioxano acuoso, etc. La conversión de (14) en el 21-acetato (16) puede llevarse a cabo por métodos de 21 acetilación conocidos y (16) puede convertirse al igual que (14) con acetato de isopropenilo, para producir (15) como se indicó anteriormente. Alternativamente es factible el uso directo de (16) como material de partida y estas variaciones se considerarán como alternativas opcionales al uso directo de (14) para formar (17).

25  
30  
La conversión de (17) a (3) se lleva a cabo usando condiciones conocidas de epimerización para convertir 6 $\beta$ -flúoro esteroides en los correspondientes 6 $\alpha$ -flúoro esteroides, por ejemplo, el uso de cloruro de hidrógeno o complejo dimetilformamida con cloruro de hidrógeno en un medio inerte tal como cloroformo o una mezcla de etanol y cloroformo. El material de partida (17), preparado como se describió anteriormente, es una mezcla de epímeros 6 $\alpha$  y 6 $\beta$  con preponderancia de los últimos.



1 Las reacciones precedentes se ilustrarán más completamente en los Ejemplos que siguen.

El nuevo compuesto (1) puede formularse en un vehículo farmacéutico adecuado para la aplicación a áreas afectadas de la piel, ojos, oídos o membranas mucosas. Las nuevas composiciones también encuentran aplicación en el tratamiento local de padecimientos inflamatorios, en mastitis animal una enfermedad de las glándulas mamarias que puede tener un interés particular en animales productores de leche tales como vacas.

El término "local" o "tópico" aquí empleado se refiere al uso externo de la medicación, incorporada en una base o vehículo adecuada en el lugar de la inflamación. En consecuencia, las composiciones de esta invención incluyen aquellas formas farmacéuticas en las cuales la medicación se aplica externamente para el contacto directo con la superficie a ser tratada. Formas farmacéuticas convencionales para este propósito incluyen, ungüentos, cremas, lociones, soluciones, suspensiones, pastas, jaleas, pulverizables y aerosoles, (por ejemplo para uso oral o nasal o sobre la piel), gotas (por ejemplo para usar en los ojos u oídos), supositorios (por ejemplo para uso rectal o vaginal), polvos (por ejemplo para uso sobre la piel o para insuflación oral o intranasal), y semejantes.

30



1 Pueden utilizarse en la preparación de las fórmulas tópi-  
cas deseadas del nuevo compuesto de la invención, distintos aditi-  
vos, diluentes y coadyuvantes. Estos incluyen ilustrativamente agua,  
surfactantes (por ejemplo, mono-, di- y triésteres de polioxietilen-  
sorbitan, mono-, di- y triésteres del sorbitan, laurilsulfato de sodio,  
5 cetilsulfato de sodio), emulsificadores (por ejemplo, monoestearato  
de glicerila, fosfato de dietilaminoetil-alquil-amida, ésteres gli-  
cerílicos y glicólicos del ácido esteárico), alcoholes (por ejemplo,  
etanol e isopropanol), alquildioles inferiores y polioles (por ejem-  
10 plo, 1,3-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,3-propanodiol, propilenglicol,  
glicerol, sorbitol, materiales oleaginosos (por ejemplo, esperma de  
ballena, aceites vegetales, cera de abeja, miristato de isopropil  
trolato, aceite mineral, lanolina, ácidos y alcoholes graso superio-  
15 res (por ejemplo, ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetí-  
lico, ácido palmítico), propulsores (por ejemplo, hidrocarburos ha-  
logenados), preservativos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido sórbico,  
p-hidroxibenzoatos de alquilo, clorocresol, cloruro de benzalconio )  
20 y diluentes sólidos (por ejemplo, lactosa, carbonato de calcio, almi-  
dón, bentonita, talco).

Aun que las fórmulas tópicas para usar sobre la piel tie-  
nen un notable efecto antiinflamatorio sin oclusión, las preparacio-  
25 nes con el esteroide de esta invención pueden también usarse eficaz-  
mente con apósitos oclusivos convencionales.

La concentración del esteroide activo en las fórmulas tó-  
picas pueden fluctuar de 0.001% a 5.0% del peso de la composición  
30



fluctuando generalmente la concentración preferida de 0.01% a 0.1%.

1 Las composiciones de esta invención pueden también contener  
otros ingredientes farmacéuticamente activos en combinación con el  
esteroide activo. Estos otros ingredientes pueden ser agentes anti-  
5 microbianos, tales como lincomicina, clorotetraciclina, tetraciclina,  
na, griseofulvina, eritromicina, neomicina, polimixina, gramicidina,  
bacitracina, nistatin, nitrofurazona, cloroquina, yodoclorhidro-  
10 xiquina, diiodohidroxi-  
quina, haloquinol, haloproquina, hexaclorofeno,  
tolnaftato y semejantes. Otros ingredientes activos pueden ser que-  
ratolíticos tales como resorcinol, azufre, ácidos salicílico y seme-  
jantes, antipruríticos, tales como mentol, urea y semejantes, antihis-  
taminas tales como clorociclizina, triplenamina, metapirileno, difen-  
15 hidramina, y semejantes y anestésicos locales tales como lidocaína,  
benzocaína y semejantes.

En aquellas composiciones antes indicadas que contienen  
agentes antimicrobianos, agentes queratolíticos o antihistamínicos, la  
20 cantidad usada será una cantidad eficaz por vía tópica que es fácil-  
mente determinable por aquellos peritos en la materia en formular  
cremas y ungüentos antiinfecciosos y antimicóticos y en general corres-  
ponderán con la cantidad usada para obtener un tratamiento tópico de  
25 potencia intermedia con tales ungüentos o cremas conocidas. Otros  
márgenes de cantidades se indican a continuación, y se entenderá que  
los ingredientes y cantidades indicadas por gramo de fórmula tópica,  
puede usarse en cualquiera de las fórmulas tópicos que se describen  
30 en los ejemplos de fórmulas.



	<u>INGREDIENTE</u>	<u>CONCENTRACION TOPICA</u>	
		<u>Unidades de Fórmula Tópica</u>	<u>Peso/Gramo de Fórmula Tópica</u>
1	Sulfato de Neomicina		0.5-5.0 mg
	Sulfato de Polimixina B	5,000-10,000 unidades	
5	Bacitracina	3,000-5,000 unidades	
	Nystatin	100,000 unidades	
	Gramicidina		0.1-0.5 mg
	Lincomicina		10-30 mg
10	Clorotetraciclina		10-30 mg
	Tetraciclina		10-30 mg
	Eritromicina		10-30 mg
	Griseofulvina		10-30 mg
15	Nitrofurazona		1-3 mg
	Cloroquinaldol		10-30 mg
	Yodoclorhidroxiquina		10-30 mg
	Halquinol		10-30 mg
20	Hexaclorofeno		10-30 mg
	Diyodohidroxiquina		5-10 mg
	Haloprogina		5-10 mg
	Tolnaftato		5-10 mg
25	Resorcinol		5-30 mg
	Azufre		10-50 mg
	Acido Salicílico		10-30 mg
30	Mentol		0.1-1.0 mg



<u>INGREDIENTE</u>	<u>CONCENTRACION TOPICA</u>
--------------------	-----------------------------

	<u>Unidades de Fórmula Tópica</u>	<u>Peso/Gramo de Fórmula Tópica</u>
Urea		10-50 mg
Clorociclizina		5-20 mg
Tripelenamina		5-20 mg
Metapirileno		5-20 mg

Las siguientes son fórmulas generales preferidas, alternativamente sencillas o conteniendo los agentes anteriores en las cuales las concentraciones en por ciento se refieren al esteroide (1).

- (a) una crema o ungüento al 0.05% p/p (potencia superior).
- (b) una crema o ungüento al 0.025% p/p (potencia intermedia).
- (c) una crema o ungüento al 0.001% p/p (potencia de mantenimiento).
- (d) una crema o ungüento al 0.05% p/p (potencia elevada) conteniendo una cantidad tópicamente efectiva de un agente antimicrobiano.
- (e) una crema o ungüento al 0.025% p/p (potencia intermedia) conteniendo una cantidad tópicamente efectiva de un agente antimicrobiano.
- (f) una crema o ungüento al 0.001% p/p (potencia de mantenimiento) conteniendo una cantidad tópicamente efectiva de un agente antimicrobiano.
- (g) una crema o ungüento al 0.05% p/p (potencia elevada)



1

conteniendo una cantidad tópicamente efectiva de un agente antimicótico.

5

(h) una crema o unguento al 0.025% p/p (potencia intermedia) conteniendo una cantidad tópicamente efectiva de un agente antimicótico.

10

(i) una crema o unguento al 0.001% p/p (potencia de mantenimiento) conteniendo una cantidad tópicamente efectiva de un agente antimicótico.

15

Las fórmulas específicas anteriores pueden determinarse fácilmente haciendo referencia a las Composiciones Farmacéuticas que se indican mas abajo.

20

Las formas posológicas parenterales de la presente invención para uso intramuscular, subcutáneo, intraarticular e intrabursal incluyen soluciones y suspensiones estériles y polvos estériles para preparación extemporánea de inyectables estériles. En el caso de las suspensiones y polvos estériles, se prefiere que el ingrediente activo sea de un tamaño de partícula fino. El solvente o líquido de suspensión consiste de agua, aceites vegetales, o solventes orgánicos, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol 400, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, 2,2-dimetil-4-metanol-1,3-dioxolano, miristato de isopropilo, 1,3-butanodiol, polisorbato 80, etanol, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, y semejantes, o mezclas adecuadas de los mismos.

25

30

Los polvos para suspensiones inyectables preferiblemente se micronizan y esterilizan con el uso de un gas, por ejemplo óxido



1

de etileno, después de mezclar con los ingredientes adicionales necesarios en el tamaño de partícula apropiado. Justo antes de usar el polvo estéril se reconstituye en el líquido de suspensiones estéril deseado.

5

Las formas de unidad posológica para uso parenteral incluyen productos de unidad posológica única que contienen de 0.2 a 25 mg aproximadamente del ingrediente activo principal por unidad posológica, la cual se administra en suspensión o solución en dosis de 1 ml. Las formas de unidad posológica múltiple para uso parenteral contienen de aproximadamente 0.01 a 10 por ciento peso/volumen del ingrediente activo principal.

10

15

Pueden prepararse para administración oral formas posológicas de unidad tanto sólidas como líquidas. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con ingredientes convencionales tales como talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, silicato de aluminio y magnesio, sulfato de calcio, almidón, lactosa, goma arábiga, metilcelulosa, y materiales de función similar como diluentes o vehículos farmacéuticos. Las tabletas pueden recubrirse o prepararse de tal modo para que proporcionen una forma posológica que tenga la ventaja de acción prolongada o retardada o acción predeterminada sucesiva de la medicación incluida. Por ejemplo la tableta puede contener un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, siendo el último en la forma de una cubierta sobre la primera.

20

25

30

En su forma más simple las cápsulas al igual que las ta-



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

bletas se preparan mezclando el esteroide activo con un diluyente farmacéutico inerte y se envasa la mezcla en una cápsula de gelatina dura de tamaño apropiado. En otra forma las cápsulas se preparan llenando cápsulas de gelatina dura con perlas recubiertas de ácido polímero que contiene el material activo principal. Las cápsulas de gelatina blanda se preparan encapsulando a máquina una suspensión del compuesto activo con un aceite vegetal, petrolato líquido liviano, u otro aceite inerte aceptable.

Pueden prepararse formas de unidad posológica líquida para administración oral tales como jarabes, elixires y suspensiones. Un elixir se prepara usando un vehículo hidroalcohólico (etanol) con edulcorantes tales como azúcar y zacarina junto con un agente de sabor aromático.

Pueden prepararse suspensiones del compuesto de esta invención en un vehículo jarabe con ayuda de un agente de suspensión tal como goma arábica, tragacanto, metilcelulosa y semejantes.

Las formas de unidad posológica para uso oral contienen de 0.1 a 15 mg aproximadamente del ingrediente activo principal por unidad posológica la cual se usa de 1 a 4 veces diarias.

El término "forma de unidad posológica" usado en esta especificación se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para seres humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente o vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las nuevas



formas de unidad posológica de esta invención se dictan y dependen directamente de (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico particular a obtenerse y (b) las limitaciones inherentes en la materia de preparar un material activo de este tipo para uso terapéutico en seres humanos y en animales, como se explica en detalle en esta especificación, siendo éstas las características de la presente invención.

Ejemplo 1 17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9(11)-dien-3,20-diona (3)

Una solución de 29.86 g de 21-acetato de 6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9(11)-dien-3,20-diona (2) en 300 ml de ácido acético se enfrió hasta 15° en ausencia de humedad. Se agregó lentamente anhídrido trifluoroacético (120 ml) manteniendo la temperatura debajo de 20° seguido con el agregado de 3.6 g de ácido p-toluenosulfónico hidratado. La mezcla de reacción se revolvió a 22-25° durante 1.25 horas y luego se virtió lentamente en 3.5 litros de agua helada agitada vigorosamente. La mezcla se revolvió durante 15 minutos más, luego se filtró para dar un producto pastoso amarillo pálido que se transfirió a un embudo de decantación con 650 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con 375 ml de bicarbonato de potasio acuoso 1 N, se filtró por sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta una espuma pegajosa que se redisolvió en 175 ml de metanol hirviendo. La solución naranja pálida se concentró hasta 150 ml y se revolvió mientras se enfriaba lentamente hasta 5°. El producto se recogió y se secó a 60° al vacío para dar 23.93 g (72.7%) de (3) como



un polvo amarillo pálido, mostrando una mancha por cromatografía en capa delgada. Una preparación similar tuvo punto de fusión 190-195°. Resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>, δ): C-18(0.70), C-19(1.34), 16-CH<sub>3</sub> (1.35, J=7), CH<sub>2</sub>CO-(2.14), -CH<sub>2</sub>O-(4.85, 4.40, J=16), 11-H (m, centrado a 5.68), 4-H(6.12).

Ejemplo 2 17,21-Diacetato de 9,11β-epoxi-6α-flúoro-17,21-dihidroxi-16β-metilpregn-4-en-3,20-diona (5)

Una solución de 23.92 g de (3) en 75 ml de cloruro de metileno se diluyó con alcohol t-butílico (300 ml) y se agregaron 68 ml de ácido perclórico acuoso (10 ml de ácido perclórico al 70% diluido hasta 100 ml). La solución se enfrió hasta 20° se agregó una solución de N-bromoacetamida (12.1 g) en 130 ml de alcohol t-butílico y la mezcla de reacción se mantuvo a unos 20° durante 0.5 horas., luego se enfrió hasta 15° y se agregó una solución de sulfito de sodio (12.1 g). La mezcla de reacción se evaporó hasta un volumen pequeño a presión reducida, luego se diluyó hasta 3 litros con agua helada. El precipitado se recogió, se disolvió en 350 ml de cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de sal, se secó y se evaporó para dar 28.9 g (100%) de la bromohidrina (4) como un sólido blanco.

Una solución de 31.5 g de (4) en 700 ml de acetona se revolvió y se calentó a reflujo con 35 g de acetato de potasio durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 350 ml de agua y se evaporó a presión reducida para dar una suspensión espesa que se diluyó hasta 3 litros con agua y se enfrió hasta 5°. Se recogió el precipitado, se disolvió en 350 ml de cloruro de metileno, se lavó



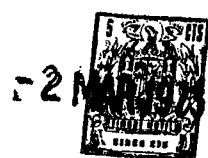
1 con solución saturada de sal, se filtró por sulfato de sodio anhidro  
y se evaporó para dar una espuma amarilla. La espuma se cristalizó  
de cloruro de metileno-metanol y los sólidos se recogieron y secaron  
a 60° al vacío para dar 20.83 g (77.5%) del epóxido (5) como crista-  
5 les amarillo pálidos punto de fusión 215-216° descomposición.

Resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub> δ): C<sub>18</sub> (0.86), C<sub>19</sub>  
(1.35), 16-CH<sub>3</sub> (1.32, J=7), CH<sub>3</sub>CO- (2.10), 11-H (3.52),  
-CH<sub>2</sub>O- (4.34, 4.72, J=16), 1/2°6-H (5.58-5.88), 4-H (6.03).

10 Ejemplo 3 17,21-diacetato de 6α,9α-difluoro-11β,17,21-trihidroxi-  
16β-metilpregn-4-en-3,20-diona (6)

Se agregó lentamente tetrahidrofurano (203 g) a fluoruro  
de hidrogeno anhidro (113 g) enfriado en un baño de hielo seco-ace-  
15 tona en ausencia de humedad. Se agregó una solución de 24.34 g del  
epóxido (5) en 100 ml de cloroformo y se enjuagó con 25 ml de cloro-  
formo. La solución resultante se dejó en reposo a -20° durante 24  
horas y luego se vertió cuidadosamente en una mezcla revuelta con-  
20 teniendo 750 g de carbonato de sodio en 3 litros de agua, 3 litros  
de hielo y 2 litros de cloroformo. La mezcla se revolvió durante 10  
minutos, luego la capa orgánica se filtró por sulfato de sodio anhi-  
dro. La capa acuosa se extrajo con 500 ml de cloroformo y los ex-  
25 tractos orgánicos mezclados se evaporaron a presión reducida para  
dar (6) como un sólido amarillo pálido.

Este material se usó en la etapa de oxidación subsiguien-  
te con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (Ejemplo 5) sin más  
30 purificación.



1 Ejemplo 4 17,21-diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-  
16 $\beta$ -metilpregn-4-en-3,20-diona hidratado (6 hidrato).

5 Una muestra de (6) preparada como en el Ejemplo 3 se purificó por cromatografía sobre silicato de magnesio Florisil. La  
5 elusión con 22.5% de acetona hexanos Skellysolve B y cristalización de las fracciones que contenían productos sucesivamente de metanol y acetona acuosa produjeron (6) como el hidrato, punto de fusión 199-202°.

10 Análisis Calculado para: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>O<sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O (514.55)  
C, 60.69; H, 7.05; F, 7.39; H<sub>2</sub>O, 3.50.  
Hallado: C, 60.97, 61.11; H, 7.24, 6.93, 7.01;  
F, 7.26; H<sub>2</sub>O, 3.42.

15 Infrarrojo (suspensión finamente dispersada en aceite mineral, cm<sup>-1</sup>):  
3590, 3510, 3310, 1750, 1735, 1725 inflex. 1690,  
1675 inflex. 1625, 1290, 1245, 1215, 1075, 1035,  
875.

20 Ultravioleta (95% de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH):  $\lambda_{max}$  233 nm ( $\epsilon$ 16,160).  
Resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): C-18(0.97),  
C-19(1.53), 16-CH<sub>3</sub>(1.36, J=7), CH<sub>3</sub>CO-(2.13), -CH<sub>2</sub>O-  
(4.36, 4.87, J=17), 11-H(m, centrado a 4.36),  
25 1/2'6-H(m, centrado a 5.70), 4-H(6.14).

Se obtiene (6) anhidro secando una muestra pequeña finamente pulverizada, a una temperatura superior a 100° y bajo alto vacío durante varios días.

30 Ejemplo 5 17,21-diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-



1

16 $\beta$ -metilpregna-1,4,-dien-3,20-diona (1)

5

10

15

20

25

30

Una solución de (6) (impuro total del Ejemplo 3) y 13.9 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en 200 ml de dioxano se revolvió y se calentó bajo reflujo moderado durante 26 horas, se agregó luego DDQ adicional (2.3 g) y se continuó calentando durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 15<sup>o</sup>, luego se recogieron los insolubles y se lavaron varias veces con dioxano. El filtrado se revolvió durante 1 hora con una solución de 6.5 g de bisulfito de sodio en 60 ml de agua y luego se transfirió a un embudo de decantación con 600 ml de benceno. Se agregó solución de carbonato de sodio al (20%, 65 ml) y la capa acuosa se lavó con 300 ml de benceno.

La capa orgánica se lavó sucesivamente con 2 porciones de 150 ml de carbonato de sodio acuoso al 20% y 4 porciones de 100 ml de agua, luego se filtró por sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar 17.7 g de una espuma morena que se cromatografió sobre 500 g de silicato de magnesio Florisil. Las impurezas menos polares se eluyeron con 4.5 litros de 5% de acetona-hexanos Skellysolve B, 6 litros de 10% de acetona-hexanos Skellysolve B y 6 litros de 15% de acetona-hexanos Skellysolve B. La elusión continuada con 10 litros de 20% de acetona Skellysolve B produjo fracciones de producto esencialmente homogéneas por cromatografía en capa delgada. Las cristalizaciones sucesivas de estas fracciones de acetato de etilo Skellysolve B y acetona-metanol produjo (1), punto de fusión 221-223<sup>o</sup> descomposición.



1 Análisis Calculado para:  $C_{26}H_{32}F_2O_7$  (494.52):

C, 63.14; H, 6.52; F, 7.68.

Hallado: C, 62.89; H, 6.56; F, 7.70.

5 Ultravioleta (95%  $C_2H_5OH$ ):  $\lambda_{max}$  238 nm ( $\epsilon$ 17,250).

Resonancia magnética nuclear ( $CDCl_3, \delta$ ): C-18(0.98), C-19  
(1.53), 16- $CH_3$ (1.34, J=7),  $CH_3CO$ -(2.08, 2.12),  $-CH_2O-$   
(4.32, 4.78, J=17), 11-H(m, centrado a 4.40), 1/2'6H(m,  
10 centrado a 5.75), 2-H, 4-H(6.15-6.50), 1-H(7.00-7.30).

$[\alpha]_D(CHCl_3) +61^\circ$

Ejemplo 6 17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -  
metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona (7)

15 Una muestra de 4.6 g de (3) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-  
1,4-benzoquinona (DDQ) (2.7 g) en 40 ml de dioxano seco, se revolvió  
durante 24 horas a 95°, se agregó DDQ adicional (0.5 g) y se conti-  
nuó calentando durante 22 horas. La mezcla de reacción luego se en-  
frió hasta 15° y se filtró. Los sólidos se lavaron con dioxano y el  
20 filtrado se evaporó a presión reducida en presencia de 32 g de sili-  
cato de magnesio Florisil. El Florisil conteniendo (7) se transfi-  
rió a la parte superior de una columna de 250 g de Florisil. La  
25 elusión con 2.5 litros de 5% de acetona-hexanos Skellysolve B y 2.5  
litros de 10% de acetona-hexanos Skellysolve B separó poco material.  
La elusión continuada con 5 litros de 15% de acetona-hexanos Skelly-  
solve B y la combinación de fracciones puras por cromatografía en  
30 capa delgada produjo (7) como una espuma blanca.



-2

1 Resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>, δ): C-18(0.74), C-19  
 (1.41), 16-CH<sub>3</sub> (1.38, J=6), CH<sub>3</sub>CO- (2.13, 2.17), -CH<sub>2</sub>O-  
 (4.45, 4.90, J=17), 11-H (m, centrado a 5.7) 2-H, 4-H (6.25-  
 6.55), 1-H (7.1-7.4).

5 Ejemplo 7 17,21-Diacetato de 9β,11-epoxi-6α-flúoro-17,21-  
 dihidroxi-16β-metilpregna-1,4,dien-3,20-diona (9)

Una muestra de 3 g de (7) se convirtió en la bromhidrina  
 (8) y luego en el epóxido (9) esencialmente como se describió en el  
 10 Ejemplo 2. El epóxido impuro (2.66 g de una espuma dorada) se cro-  
 matografió sobre 125 g de sílica gel. La elusión con 2.8 litros  
 de 99:1 de cloruro de metileno acetona separó las impurezas menos  
 15 polares. La elusión continuada con 7<sup>4</sup>:1 de cloruro de metileno -  
 acetona dió fracciones que contenían producto puro por cromatogra-  
 fía en capa delgada. La cristalización de metanol produjo (9),  
 punto de fusión 225-227.5° descomposición.

20 Resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>, δ): C-18 (0.87), C-19  
 (1.41), 16-CH<sub>3</sub> (1.31, J=6), CH<sub>3</sub>CO- (2.10), 11-H (3.32),  
 -CH<sub>2</sub>O- (4.33, 4.71, J=16), 1/2'6-H (m, centrado a 5.8), 1-H,  
 2-H, 4-H (6.0-6.7).

25 Ejemplo 8 17,21-Diacetato de 6α,9α-difluoro-11β,17,21-trihidroxi-  
 16β-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona (1)

Una muestra de (9) se trató con fluoruro de hidrógeno/tetra-  
 hidrofurano, de la misma manera como en el Ejemplo 3. Dos cristali-  
 zaciones de metanol dieron una muestra, punto de fusión 217-219° des-  
 30 composición, conteniendo solamente trazas de impurezas por cromato-



-2

-27-

412235

2759A

1 grafía en capa delgada. La cromatografía repetida y las recristalizaciones dieron (1) esencialmente libre de impurezas.

Ejemplo 9 17,21-Metilortoacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona (11)

5 Una solución de 12.38 g de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona (10) en 20 ml de dimetilformamida se diluyó con 360 ml de benceno; se agregó ácido p-toluenosulfónico hidratado (66 mg) y la mezcla se calentó hasta ebullición. Después de recoger 10 ml del destilado, se agregó ortoacetato de trimetilo (10 ml) y se continuó la destilación rápida. Después de 30 minutos (175 ml de destilado), se agregó ácido p-toluenosulfónico hidratado adicional (24 mg). La reacción se continuó durante 10 minutos (215 ml de destilado), luego la solución se enfrió bajo nitrógeno y se agregó trietilamina (0.2 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación con benceno, se lavó con 3 porciones de 100 ml de bicarbonato de potasio 1 N y 100 ml de solución saturada de sal, luego se filtró por sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar (11) como un sólido blanco que se usó directamente en la etapa siguiente.

15 Ejemplo 10 17-Acetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona (12)

20 Una solución de (11) impuro del Ejemplo 9 en 700 ml de metanol caliente se enfrió hasta  $25^{\circ}$  y se agregaron 140 ml de solución amortiguadora de pH 3 constituida de cinco volúmenes de ftalato ácido de potasio acuoso (0.05 M) mezclado con un volumen de ácido

30



1

clorhídrico 0.10 N. La solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas y luego se revolvió y se diluyó lentamente con 520 ml de agua. Después de enfriar hasta 10°, el producto se recogió, se lavó con agua y se secó a 80° para dar (12), homogéneo por cromatografía en capa delgada.

5

Ejemplo 11 17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona (1)

10

Una muestra de 5.50 g de (12) disuelto en piridina (5 ml) y anhídrido acético (10 ml) se dejó en reposo a 5° durante 30 horas, luego se diluyó con 10 ml de acetona y se enfrió hasta 10°. Se agregó muy lentamente agua (100 ml) con agitación eficiente.

15

Después de enfriar durante 6 horas a 5° el precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó a 60° al vacío para dar (1). Si se desea se separan trazas de impurezas por cromatografía y recristalización como se describió en el Ejemplo 5.

20

Ejemplo 12 21-Benzoato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9-(11)-diene-3,20-diona (13).

25

Una solución de 13 g de complejo piridina trióxido de azufre en 50 ml de dimetilsulfóxido se agrega gota a gota en un período de alrededor de 6 minutos a una mezcla vigorosamente revuelta de 7.0 g de 21-benzoato de 17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metil-4,9-(11)-pregnadien-3-ona (ver Ejemplo 13 de la solicitud de patente de E.U.A. S.N.137,051, presentada el 23 de abril de 1971) en 37 ml de dimetilsulfóxido y 34 ml de trietilamina, mientras se mantiene la temperatura a unos 20° C. La mezcla resultante luego se revuelve a la temperatura ambiente du-

30



1

rante alrededor de 1 hora. El pH de la mezcla se ajusta a 4.5 con el agregado de ácido clorhídrico acuoso al 18%. La mezcla luego se diluye con agua y se filtra. Los sólidos así obtenidos se lavan con agua y se secan al vacío para dar 6.95 g de producto parcialmente oxidado. El producto (6.95 g) así obtenido se oxida nuevamente usando el mismo procedimiento anterior, para dar 6.9 g de material, el cual se tritura con 30 ml de metanol para dar 5.70 g (81.7% de rendimiento) de producto oxidado. El producto así obtenido se cristaliza de metanol para dar 4.7 g de 21-benzoato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9(11)-dien-3,20-diona (13), punto de fusión 198.5-203.5° C;  $[\alpha]_D^{25} +167^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

5

10

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 anterior, pero substituyendo como material de partida el 21-benzoato de 17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9(11)-dien-3-ona por el correspondiente isómero 20 $\beta$ , se obtiene 21 benzoato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9-(11)-dien-3,21-diona (13).

20

Ejemplo 13 17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9-(11)-dien-3,20-diona (14).

25

Una solución de 18.4 g de 21-benzoato de 17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9-(11)-dien-3,20-diona (13) en 400 ml de metanol hirviendo se enfrió bajo nitrógeno hasta 32°, y se agregó carbonato de potasio (3.04 g) en 30 ml de agua. La mezcla de reacción se revolvió durante 1.5 horas a 26-30°, luego la solución amarilla se acidificó con ácido acético. Se agregó lentamente agua (100 ml) luego el metanol se evaporó (baño 30-40°) a presión reducida con el agre-

30



412235

2759A

1 gado concomitante de 170 ml de agua hasta un volumen final de alrededor de 370 ml. La mezcla luego se revolvió en un baño de hielo durante 45 minutos, el precipitado se recogió y se secó a 60° al vacío para dar 14.12 g (99%) de (14), punto de fusión 167-168°.

5 Ejemplo 14 21-Acetato de 17,21-dihidroxi-16β-metilpregna-4,9-(11)-dien-3,20-diona (16)

10 El 17,21-diol (14) (14.12 g) se revolvió con piridina (20 ml) y anhídrido acético (40 ml) durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, luego se diluyó lentamente con agua hasta 500 ml y el producto se aisló y se secó a 80° al vacío para dar 15.31 g (97%) de (16). Una muestra de (16) se cristalizó varias veces de acetona-hexanos Skellysolve B para dar una muestra analítica punto de fusión 209.5-216°,  $[\alpha]_D^{25} +136^\circ$  (C 0.91 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{max}$  239 nm ( $\epsilon$ 17,450).

15 Ejemplo 15 3,17,21-Triacetato de 3,17,21-trihidroxi-16β-metilpregna-3,5-9-(11)-trien-20-ona (15)

20 Una mezcla de 11 g de (16), 275 ml de benceno y 137 ml de acetato de isopropenilo conteniendo 0.4 ml de ácido fosfórico al 85% se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción luego se enfrió, se trató con trietilamina (1 ml) y luego se evaporó hasta sequedad a presión reducida para dar (15) como un aceite gris que cristalizó lentamente por reposo. Una porción se cromatógrafió sobre sílica gel y el (15) cristalino se eluyó con 50:1 de cloruro de metileno-acetona.

30 Resonancia magnética nuclear (CDCl<sub>3</sub>, δ): C<sub>18</sub> (0.70),



C-19 (1.17), 16-CH<sub>3</sub> (1.36, J=7), CH<sub>3</sub>CO- (2.17), -CH<sub>2</sub>O- (4.43, 4.85, J=16), 4-H, 6-H, 11-H (5.3-5.9).

El triacetato (15) también se obtiene cuando se trata el 17,21-diol (14) de la manera descrita anteriormente.

Ejemplo 16 17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9(11)-dien-3,20-diona (3)

Una muestra de 13.3 g de (15) se disolvió en 200 ml de dimetilformamida y se diluyó con 30 ml de agua. Se introdujo una corriente lenta de fluoruro de perclorilo en la solución revuelta manteniendo la temperatura a unos 30° y la acidez a alrededor de pH 4 con el agregado concomitante de hidróxido de sodio acuoso en 10%. Cuando el material de partida se consumió la mezcla de reacción se purgó con una corriente de nitrógeno y luego se diluyó con benceno. El extracto bencénico se lavó perfectamente con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 14 g de una espuma amarilla constituida principalmente de una mezcla de (3) y el correspondiente isómero 6 $\beta$ -flúoro. Para equilibrar la mezcla de isómeros 6-flúoro (17) y producir una proporción mayor de (3) deseado, la mezcla de reacción total se disolvió en 40 ml de cloroformo y se trató con 0.60 g de complejo dimetilformamida-cloruro de hidrógeno. La solución se dejó en reposo durante alrededor de 18 horas a la temperatura ambiente y luego se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de potasio acuoso diluido. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 13.8 g de una espuma castaña que se cromatografió sobre Florisil cargado en cloruro de metileno. La



412235

1 elusión con concentraciones crecientes de acetona en cloruro de  
 metileno dieron fracciones que contenian solamente el esómero 6 $\alpha$ -  
 flúoro por análisis de cromatografía en capa delgada. Estas frac-  
 5 ciones se mezclaron y se cristalizaron de metanol para dar (3),  
 punto de fusión 190-192° descomposición.

Ultravioleta (95% C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>):  $\lambda_{max}$  234 nm ( $\epsilon$ 17,100). In-  
 frarrojo (suspensión finamente dispersada en aceite mineral,  
 10 cm<sup>-1</sup>): 1755, 1725, 1680, 1620, 1250, 1235, 1200,  
 1075, 975 y 875.

Análisis Calculado para: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub> (460.52): F, 4.13.

Hallado: F, 4.47.

15 El compuesto (3) es idéntico en todos los aspectos con el compuesto  
 del Ejemplo 1.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

El nuevo compuesto de esta invención (1) puede formularse  
 20 como sigue.

Ejemplo A Crema lavable con agua

Se formulan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento v/v</u>
17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúoro-11 $\beta$ ,-	
17,21-trihidróxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-	
dien-3,20-diona (1)	0.025
Aceite Mineral	6.0
25 Petrolato	15.0
30 Monocetil éter de polietilenglicol 1000	1.8



412235

2759A

1

<u>Ingredientes</u>	<u>P/P por ciento</u>
Alcohol cetoestearílico	7.2
Clorocresol	0.1

Agua destilada para obtener 100 partes en peso.

5

El esteroide (1) se muele en un molino de bola con un poco de aceite mineral hasta un tamaño de partícula menor de 5 micras. El agua se calienta hasta ebullición, se agrega el clorocresol y la solución se enfria luego hasta 65° C. Luego se mezclan el petrolato, alcohol cetoestearílico y monocetil éter del polietilenglicol 1000, mientras se calienta a 65° C. La suspensión de esteroide molido luego se agrega al fundido enjuagando el recipiente con aceite mineral. La fase oleosa esteroide así preparada se agrega a 60° C a la fase acuosa de clorocresol a 65° C. La mezcla se revuelve rápidamente mientras se enfria debajo del punto de gelificación (40-45° C.) y se continúa revolviendo a una velocidad suficientemente lenta para permitir asentar la crema.

10

15

20

La crema lavable con agua se usa en el tratamiento de la mayoría de las dermatosis que responden a esteroides usando ya sea el método de aplicación de la droga abierto (sin oclusión) u oclusivo.

25

Una pequeña cantidad de crema se aplica a la zona de piel afectada dos o tres veces al día según sea necesario para tratamiento de dermatitis atópica, neurodermatitis, dermatitis por contacto, dermatitis seborreica, dermatitis eczematosa, prurito anal, intertrigo, psoriasis intertriginosa y semejantes.

30

La cantidad de esteroide puede aumentarse hasta 0.05 por



412235 259A

1  
3  
10  
15  
20  
25  
30

ciento p/p para obtener una potencia superior de la crema o disminuirse hasta 0.01 o 0.005 por ciento p/p para obtener una crema de mantenimiento de potencia menor.

Ejemplo A1 Crema lavable con agua.

Se formulan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento p/p</u>
17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,-	
17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-	
3,20-diona (1)	0.05
Acido esteárico	10.0
Monoestearato de Sorbitan	5.0
Monocoleato de Sorbitan	1.0
Monoestearato de Polioxietilensorbitan	2.6
Acido Cítrico	0.01
Acido Sórbito	0.2
Propilenglicol	15.0

Agua destilada para producir 100 partes en peso.

Los ingredientes se formulan como en el Ejemplo A.

Ejemplo A2 Los ingredientes anteriores además de 3.0 por ciento en peso de Halquinol se formulan como anteriormente para dar una crema lavable con agua que contiene una preparación antimicrobiana.

Ejemplo A3 Los mismos ingredientes que en el Ejemplo A1 pero con el agregado de 0.5% p/p de sulfato de neomicina se formularon como en el Ejemplo A1 para proporcionar una crema lavable con agua que contiene un antibiótico.



1

Ejemplo B Crema lavable con agua.

Se formulan los siguientes ingredientes:

5

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento p/p</u>
17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,- 17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4- dien-3,20-diona (1)	0.025
Acido esteárico	10.0
Monoestearato de sorbitan	5.2
Monooleato de sorbitan	1.0
10 Monoestearato de polioxietilensorbitan	2.8
Acido cítrico	0.01
Acido sórbico	0.20
15 Propilenglicol	5.0

Agua destilada para obtener 100 partes en peso.

20

Una mezcla del ácido esteárico, monooleato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, monoestearato de polioxietilensorbitan se calienta hasta 60-65° C y se agrega a una solución revuelta que contiene el ácido cítrico y el ácido sórbico disuelto en el agua a 60-65° C. La mezcla se revuelve a 60-65° C y se agrega después de enfriar hasta 50° C una solución del esteroide (1) en propilenglicol.

25

La cantidad de esteroide puede aumentarse hasta 0.05 por ciento p/p para obtener una potencia mayor de la crema o disminuirse hasta 0.001 o 0.005 por ciento p/p para obtener una crema de mantenimiento de potencia menor.

30

Ejemplo C Ungüento

Se formulan los siguientes ingredientes:



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento p/p</u>
17,21-diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúoro-11 $\beta$ ,- 17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4- dien-3,20-diona (1)	0.025
Aceite mineral	10.0

Petrolato para producir 100 partes en peso.

El esteroide se muele en un molino de bolas en un poco de aceite mineral hasta un tamaño de partícula preferiblemente menor la mayor parte de 2 micras. La pasta resultante se diluye y se enjuaga del molino con el resto del aceite mineral y se hace una suspensión mezclando perfectamente. La suspensión se agrega al petrolato molido a 50° C. La mezcla se revuelve mientras se enfría para producir un ungüento homogéneo.

Una pequeña cantidad de este ungüento se aplica al área afectada dos o tres veces al día según sea necesario para el alivio de dermatitis atópica.

La cantidad de esteroide puede aumentarse hasta 0.05 por ciento p/p para obtener una potencia mayor del ungüento o disminuirse hasta 0.01 o 0.005 por ciento p/p para obtener un ungüento de mantenimiento de potencia inferior.

Ejemplo C1. Ungüento

Se formulan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento p/p</u>
17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúoro-11 $\beta$ ,17- 21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20- diona	0.025
Aceite Mineral	10.0



1

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento p/p</u>
Sulfato de Neomicina	0.05
Petrolato para producir 100 partes en peso.	

5 El esteroide y sulfato de neomicina se muelen en un molino de bolas en un poco del aceite mineral hasta un tamaño de partícula preferiblemente menor la mayor parte de 2 micras. La pasta resultante se diluye y se enjuaga del molino con el resto del aceite mineral y se hace una suspensión mezclando perfectamente. La suspensión se agrega al petrolato molido a 50° C. La mezcla se revuelve mientras se enfría para producir un unguento homogéneo.

10 Una pequeña cantidad de este unguento se aplica al área afectada dos o tres veces al día según sea necesario para el alivio de la dermatitis atópica.

15 La cantidad de esteroide puede aumentarse hasta 0.05 por ciento p/p para obtener una potencia mayor del unguento o disminuirse hasta 0.01 o 0.005 por ciento p/p para obtener un unguento de mantenimiento de potencia menor.

20 Ejemplo D Ungüento.

Se formulan los siguientes ingredientes.

25

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento p/p</u>
17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,-17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona (1)	0.025
Lanolina	4.0
Propilenglicol	5.0
30 Petrolato para producir 100 partes en peso.	



1

Una mezcla de la lanolina y el petrolato se calienta hasta 60-65° C y a la mezcla calentada se agrega una solución del esteroide activo en propilenglicol, calentada hasta 60-65° C. La mezcla total resultante se revuelve mientras se deja enfriar hasta la temperatura ambiente para formar un ungüento homogéneo.

5

Esta fórmula se aplica principalmente sin oclusión en el tratamiento de dermatosis inflamatoria, secas, escamosas y tipo ic-tiotico en donde las propiedades emolientes del ungüento son bené-  
ficas y en donde en general anteriormente se usaron apósitos oclu-  
sivos.

10

Ejemplo D1 Ungüento.

Se formulan los siguientes ingredientes.

15

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento p/p</u>
17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,- 17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4- dien-3,20-diona (1)	0.025
Sulfato de Neomicina	0.05
Lanolina	4.0
Propilenglicol	5.0
Petrolato para obtener 100 partes en peso.	

20

Una mezcla de la lanolina y petrolato se calienta hasta 60-65° C y a la mezcla calentada se agrega una solución del esteroide activo y el sulfato de neomicina en propilenglicol calentada hasta 60-65° C. La mezcla total resultante se revuelve mientras se deja enfriar hasta la temperatura ambiente para formar un ungüento homogéneo.

25

30

Esta fórmula se aplica principalmente sin oclusión en el



412235

2759A

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

tratamiento de dermatosis inflamatorias secas, escamosas, y tipo ic-  
tiótico en donde las propiedades emolientes del ungüento son bené-  
ficas y en donde en general anteriormente se usaron apósitos oclu-  
sivos.

Ejemplo E Ungüento.

La fórmula indicada en el Ejemplo D y D1 se prepara con la  
excepción de que el propilenglicol se reemplaza por una cantidad  
igual de 2,3-butanodiol.

Ejemplo F Loción (tipo aceite en agua).

Lo siguiente ilustra la preparación de 20 litros de una lo-  
ción standard:

Cada ml contiene

1	mg	17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,- 17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4- dien-3,20-diona (1)	20 g
2	mg	Metilparabeno	40 g
3	mg	p-hidroxibenzoato de n-butilo	60 g
0.1	mg	Acido Cítrico	2 g
25	mg	Propilenglicol	500 g
20	mg	Polisorbato 80	400 g
25	mg	Monoestearato de glicerilo-fosfato de dietilamino-etil-oleil-amida*	500 g
10	mg	Esperma de ballena	200 g

Agua desionizada c.s.p. 20 litros

\*Tegacid regular (Goldschmidt Co.)

Se disuelven el metilparabeno, p-hidroxibenzoato de n-  
butilo, ácido cítrico y el esteroide en propilenglicol. A 9 li-



1        tros de agua desionizada calentada de 70° a 80° C se agrega la solu-  
5        ción de propilenglicol, polisorbato 80, monoestearato de glicerilo-  
10        fosfato de dietilamino-etil-oleilamida y esperma de ballena. La tem-  
15        peratura de la mezcla se mantiene de 70° a 80° C durante 30 minutos  
20        y luego se deja enfriar espontáneamente hasta 35° a 45° C. Se agrega  
25        suficiente cantidad de agua para hacer 20 litros y la mezcla se re-  
30        vuelve, se cuela y se pasa por un homogeneizador. Después de homoge-  
35        neizar, la loción se revuelve lentamente para eliminar el aire in-  
40        corporado y luego se coloca en recipientes adecuados.

45        Esta loción es útil para tratar algunas dermatosis inflama-  
50        torias, tales como dermatitis por contacto, dermatitis eczematosa  
55        crónica, dermatitis seborreica, otitis externa, dermatitis atópica y  
60        psoriasis intertriginosa.

65        Ejemplo G        Ungüento.

70        La fórmula indicada en el Ejemplo D y Dl se prepara con la  
75        excepción de que el propilenglicol se reemplaza por una cantidad  
80        igual de 1,3-butanodiol.

85        Ejemplo H        Ungüento.

90        La fórmula indicada en el Ejemplo D y Dl se prepara con la  
95        excepción de que la cantidad de esteroide (1) se reduce a 0.01%.

100        Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de solucio-  
105        nes adecuadas para usos antiinflamatorios locales o tópicos, tales  
110        como:

115        Ejemplo I        Solución.

120        Se prepara la fórmula siguiente.



1

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ciento p/p</u>
17,21-Diacetato de $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta$ , 17,21-trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4- dien-3,20-diona (1)	0.01
2,3-Butanodiol	99.98
Acido Cítrico	0.01

5

El esteroide (1) se revuelve con una solución del ácido cítrico en 2,3-butanodiol hasta que se obtiene una solución límpida a la temperatura ambiente.

10

La solución es particularmente útil para tratar lesiones en áreas velludas o intertriginosas tales como el cuero cabelludo, oído externo, áreas axilares, inguinales e interdigitales para aliviar padecimientos tales como dermatitis seborreica, dermatitis eczematosa crónica, otitis externa, dermatitis anogenital, dermatitis por contacto, síndromes de retención del sudor, psoriasis intertriginosa y semejantes.

15

20

Ejemplo J Solución.

Se preparó la misma fórmula indicada en el Ejemplo I con la excepción de que se reemplaza el 2,3-butanodiol por una cantidad igual de propilenglicol.

25

Ejemplo K Solución.

Se preparó la misma fórmula indicada en el Ejemplo I con la excepción de que se reemplaza el 2,3-butanodiol por una cantidad igual de 1,3-butanodiol.

30

Ejemplo L Solución.

Se preparó la misma fórmula indicada en el Ejemplo I con la



412235

1 excepción de que se reemplaza 2,3-butanodiol por una cantidad igual de alcohol etílico al 95%. El ácido cítrico puede omitirse de esta preparación como también de las otras y aún seguir siendo un producto útil.

5 Ejemplo M Gotas Otooftálmicas.

Se prepara un vehículo estéril a partir de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes usando técnicas farmacéuticas convencionales :

10 Cada ml

	4.5 mg	Citrato de sodio	49.5 g
	120 mg	Poliethylenglicol 4000	1320 g
	0.2 mg	Cloruro de miristil-gamma-picolinio	2.2 g
15	1 mg	Polivinilpirrolidona	11 g
		Hidróxido de sodio reactivo hasta pH 7 a 7.4	c.s.
	c.s.	Agua para inyección c.s.p.	11,000 ml

20 El esteroide (1) activo micronizado y esterilizado se agrega al vehículo anterior, en la cantidad de 11 g para dar una concentración final de 0.1 por ciento en peso.

25 Como ingrediente activo complementario, puede agregarse sulfato de neomicina esterilizado en la cantidad de 55 g para dar una concentración final de 0.5 por ciento en peso.

30 Las composiciones se envasan en frascos de 5 ml, con técnicas diseñadas para garantizar la esterilidad y se usan en el tratamiento de inflamaciones oculares y del oído externo.



1 Ejemplo N Supositorio rectal.

Pueden prepararse 1,000 supositorios pesando cada uno 2.5 g y conteniendo 1 mg de esteroide activo micronizado a partir de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes:

5	Sulfato de polimixina B (10,000 unidades/mg)	1.25 g
	Benzocaína	75 g
	Oxido de Zinc	62.5 g
	Propilenglicol	162.5 g
10	Polietilenglicol 4000 c.s.p.	2500 g

El esteroide (1) activo, el sulfato de polimixina B, benzocaína y óxido de zinc se agregan al propilenglicol y la mezcla se muele hasta que se produce una dispersión uniforme. El polietilenglicol 4000 se funde y la dispersión de propilenglicol se agrega lentamente con agitación. La suspensión se vierte en moldes sin enfriar a 40° C. La composición se deja enfriar y solidificar y luego se separa del molde y cada supositorio se envuelve en papel de aluminio.

20 Los supositorios precedentes se insertan rectalmente para el tratamiento local de la inflamación, infección y prurito anogenital.

Ejemplo O Ungüento para mastitis.

25 Se preparan 1,000 g de un ungüento para el tratamiento de la mastitis en ganado lechero a partir de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes:

	17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,-17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona (1)	0.25 g
30	Aceite mineral	300 g



412235

2759A

1

Clorobutanol anhidro	5 g
Polisorbato 80	5 g
Gel de monoestearato de aluminio al 2% aceite de maní	400 g
Petrolato c.s.p.	1000 g

5

El esteroide se muele con el aceite mineral hasta que se dispersa uniformemente. El clorobutanol, polisorbato 80, gel de aceite de maní y petrolato se calientan hasta 120° F para formar un fundido y se le agrega mezclando la dispersión de aceite mineral. Revolviendo continuamente la dispersión se deja enfriar (y solidificar) hasta la temperatura ambiente y se envasa en jeringas para mastitis desechables en dosis de 10 g.

10

15

Ejemplo P      Trociscos.

Se preparan 10,000 trociscos a partir de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes:

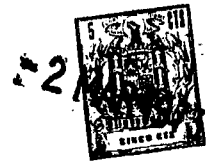
20

17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,- 17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4- dien-3,20-diona (1)	0.50 g
Sulfato de Neomicina	50 g
Sulfato de polimixina B (10,000 unidades/mg)	1 g
Benzocaína	50 g
Estearato de calcio	150 g
Sacarosa pulverizada c.s.p.	5000 g

25

Los materiales pulverizados se mezclan perfectamente, luego se comprimen en trociscos de medio gramo siguiendo las técnicas usuales para preparación de tabletas comprimidas.

30



412235

-45-

2759A

1 Los trociscos se mantienen en la boca y se dejan disolver lentamente para proporcionar tratamiento de la inflamación en la boca.

Ejemplo Q Suspensión Acuosa para Inyección.

5 Se prepara un vehículo de suspensión a partir de los siguientes materiales:

Polietilenglicol 4000	30	g
Cloruro de potasio	11.2	g
Polisorbato 80	2	g
Metilparabeno	1.8	g
Propilparabeno	0.2	g
Agua para Inyección c.s.p.	1000	ml

10 Los parabenos se agregan a una gran parte del agua y se disuelven revolviendo y calentando hasta 65° C. La solución resultante se enfria hasta la temperatura ambiente y el resto de los ingredientes se agregan y se disuelven. El resto del agua para hacer el volumen requerido se agrega entonces y la solución se esteriliza por filtración. El vehículo estéril así preparado se mezcla luego con 5 g del esteroide activo (1) que ha sido previamente reducido hasta un tamaño de partícula menor de unas 10 micras y esterilizado con óxido de etileno gaseoso. La mezcla se pasa por un molino coloidal esterilizado y se envasa en condiciones asépticas en recipientes estériles que luego se sellan.

15 Cada mililitro de esta suspensión contiene 5 mg de esteroide activo y se administra por vía intramuscular en dosis de 1 ml para aliviar el dolor artrítico y para producir alivio prolongado de



412235

la inflamación de las articulaciones.

Ejemplo R      Tabletas Orales.

Se pueden preparar 10,000 tabletas para administración oral a partir de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes. Cada tableta contiene 0.5 mg de esteroide activo.

17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,- 17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4- dien-3,20-diona (1)	5 g
Lactosa	1600 g

El ingrediente activo finalmente pulverizado y la lactosa se mezclan bien y se granulan con pasta jarabe-almidón. Se usan como lubricantes en la etapa de compresión almidón, talco y estearato de calcio.

Las tabletas son útiles en el tratamiento sistémico de artritis reumatoidea, dermatosis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis eczematoide, asma, enfermedad del suero, sensibilidad a drogas, bursitis, sinovitis, tenosinovitis, neuritis óptica y fiebre reumática aguda.

Ejemplo S      Suspensión Acuosa Oral.

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral conteniendo en cada cucharadita (aproximadamente 5 ml) 0.5 mg de esteroide activo a partir de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes:

17,21-Diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,- 17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4- dien-3,20-diona (1)	0.1 g
Preservativo	2 g



412235

2759A

1

Sabor, c.s.

Agua Purificada F.E.U., c.s.p. 1000 g

El preservativo y el sabor se disuelven en el agua. Se agrega el ingrediente activo micronizado y se homogeniza el total.

5

Ejemplo T Cápsulas de Gelatina Oral

Pueden prepararse 1,000 cápsulas de gelatina para administración oral, conteniendo cada una 0.25 mg de esteroide activo a partir de los siguientes tipos y cantidades de ingredientes:

10

17,21-Diacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta$ ,-  
17,21-trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-  
dien-3,20-diona (1) 0.25 g

Aceite vegetal, c.s.

15

El ingrediente activo micronizado y el aceite se mezclan y la mezcla se envasa en cápsulas por las técnicas usuales, en cápsulas de gelatina.

Ejemplo U

20

17,21-Diacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta$ ,-  
17,21-trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-  
dien-3,20-diona (1) 0.05 g

Dimetilpolisiloxano líquido 25.0 ml

Isopropanol 22.0 ml

Polimero de carboxipolimetileno\* 0.75 g

25

Diisopropanolamina 0.75 ml

Agua destilada c.s.p. 100.0 g

\*Carbopol 940 (B.F. Goodrich Co.)

30

Disolver el esteroide activo en el isopropanol. Mezclar esto con el agua. Agregar el polímero de carboxipolimetileno y revolver



# 412235

1 hasta uniformidad. Agregar la diisopropanolamina y re  
 volver hasta que se obtiene un gel homogéneo. Mientras  
 se revuelve agregar lentamente el dimetilpolisiloxano  
 líquido y mezclar hasta uniformidad. Este material ti-  
 5 po crema es adecuado para aplicaciones tópicas como an-  
 tiinflamatorio.

N O T A .  
 = = = = =

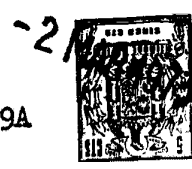
10 La presente patente de invención, consta de las  
 siguientes reivindicaciones:

15 1.- Procedimiento para producir acetatos, espe-  
 cialmente 17,21-diacetato de 6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-  
 16 $\beta$ -metilpregna-4,9-(11)-dien-3,20-diona, caracterizado  
 porque se hace reaccionar 21-acetato de 6 $\alpha$ -flúoro-17,21-  
 -dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-4,9-(11)-dien-3,20-diona con  
 un agente acetilante en presencia de un promotor de la \_  
 acetilación y un ácido fuerte.

20 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1,  
 caracterizado porque para producir 17,21-diacetato de  
 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-  
 1,4-dien-3,20-diona se hace reaccionar 17,21-diacetato  
 25 de 9 $\beta$ ,11-epoxi-6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-  
 preгна-1,4-dien-3,20-diona con fluoruro de hidrógeno y  
 se recupera el 17,21-diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúoro-11 $\beta$ -  
 -17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona  
 de la mezcla de reacción.

30 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones  
 anteriores, caracterizado porque para producir 17,21-

*Dez*



412235

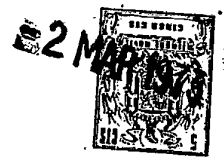
diacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona se hace reaccionar  $17,21$ -diacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-4-en-diona con un agente 1-dehidrogenante y se recupera el  $17,21$ -diacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona de la mezcla de reacción.

4.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para preparar  $17,21$ -diacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona se hace reaccionar  $17$ -acetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona con anhídrido acético y se recupera el  $17,21$ -diacetato de  $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17,21$ -trihidroxi- $16\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona de la mezcla de reacción.

5.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para producir  $3,17,21$ -triacetato de  $16\beta$ -metil- $3,17,21$ -trihidroxi-pregna- $3,5,9(11)$ -trien-20-ona se hace reaccionar  $16\beta$ -metil- $17,21$ -dihidroxipregna- $4,9(11)$ -dien-3,20-diona con acetato de isopropenilo en un solvente inerte en presencia de un agente ácido.

6.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para producir  $17,21$ -diacetato de  $6\alpha$ -fluoro- $16\beta$ -metil- $17,21$ -dihidroxipregna- $4,9(11)$ -dien-3,20-diona se hace reaccionar  $3,17,21$ -triacetato de  $16\beta$ -metil- $3,17,21$ -trihidroxipregna- $3,5,9(11)$ -trien-20-ona con fluoruro de perclorilo para producir una mezcla de  $17,21$ -diacetato de  $6\alpha$ -fluoro- $16\beta$ -metil- $17,21$ -dihidroxipregna

*pe*



412235

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

-4,9(11)-dien-3,20-diona y el correspondiente isómero 6 $\beta$ -flúoro y se hace reaccionar dicha mezcla con cloruro de hidrógeno.

7.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para producir 17,21-diacetato de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona se hace reaccionar 17,21-diacetato de 6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4,9-(11)-trien-3,20-diona con ácido perclórico y N-bromoacetamida para producir 17,21-diacetato de 9 $\alpha$ -bromo-6 $\alpha$ -flúoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona y se hace reaccionar el último con acetato de potasio para producir 17,21-diacetato de 9 $\beta$ ,11-epoxi-6 $\alpha$ -flúoro-17,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona y se hace reaccionar el último con flúoruro de hidrógeno en tetrahidrofurano y cloroformo.

8.- Procedimiento para producir acetatos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de 50 hojas foliadas y escritas por una sola de sus caras.

Madrid, a

2 MAR 1973

CARLOS FOEB  
P. P.

Fide: Francisco del Pozo

*pe*