



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 449.118	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	22-6-76	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
590.776	27-6-75	Estados Unidos

12 SET. 1977

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
Int. Cl. C07J 19/00    A 61K 31/585
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 20-CIANO-20,21-OXIDO-ESTEROIDES.

71 SOLICITANTE (S)
SYNTEX (USA) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 Estados Unidos

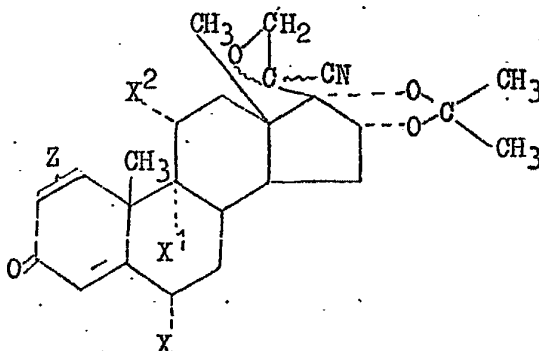
72 INVENTOR (ES)
John W. Patterson, <u>estadounidense</u> .

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos compuestos útiles como anti-inflamatorios, representados por la fórmula:



donde Z es un enlace sencillo o doble; X y X<sup>1</sup> son independientemente hidrógeno, fluor o cloro y X<sup>2</sup> es OH o cuando X<sup>1</sup> es cloro, X<sup>2</sup> también puede ser cloro. Los compuestos se preparan por reacción de un esteroide de 21-hidrocarbosulfonato adecuado con un cianuro alcalino.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos 20-ciano-20,21-óxido-esteroides anti-inflamatorios que son valiosos en el tratamiento de las inflamaciones. Estos esteroides se preparan por un nuevo procedimiento y se emplean para preparar nuevas formulaciones farmacéuticas efectivas.

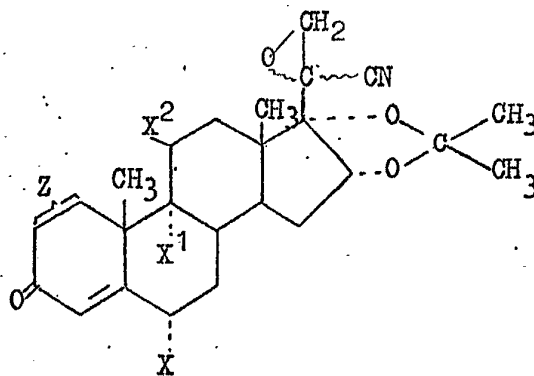
Técnica anterior

En la patente estadounidense 2.813.860 de Lincoln y Hogg, patentada el 19 de Noviembre de 1957, se describen hormonas antigonaes que son útiles como emulgentes. Los compuestos de la patente citada son progesteronas y son totalmente diferentes de los nuevos compuestos de esta invención. Mediante el procedimiento de aquella patente, se agrega HCN

1 a una  $\alpha$ -halo-20-ceto-progesterona para producir una 20-ciano-  
hidrina que después se convierte, en presencia de una base,  
en un 20,21- ó 17,20-óxido-20-ciano-esteroide. El procedimien  
to de esta invención es totalmente distinto.

5 Compendio de la invención

El aspecto fundamental de esta invención es la clase  
de compuestos representados por la fórmula:



donde

Z es un enlace sencillo o doble;

X es hidrógeno, fluor o cloro;

X<sup>1</sup> es cloro, fluor o hidrógeno;

20 X<sup>2</sup> es OH o, cuando X<sup>1</sup> es cloro, X<sup>2</sup> puede ser clorc.

Otro aspecto de esta invención es la combinación de los  
nuevos compuestos antes definidos con excipientes farmacéuti-  
cos adecuados para formar una composición tópica anti-infla-  
matoria.

25 Todavía otro aspecto de esta invención es un método pa-  
ra el tratamiento de un estado inflamatorio de la piel en los  
animales por contacto de la zona inflamada con una cantidad  
efectiva de un nuevo compuesto de esta invención.

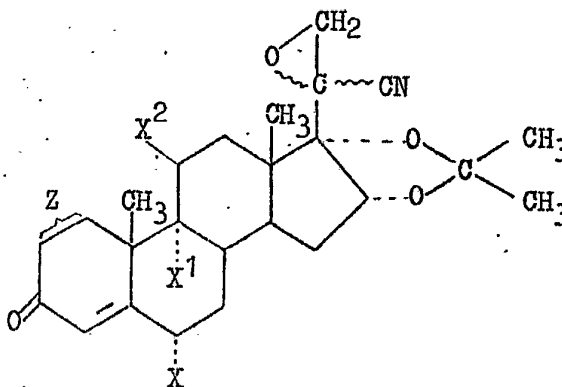
30 Todavía otro aspecto de esta invención es un procedi-  
miento de preparación de los nuevos compuestos de la misma

1 que consiste en hacer reaccionar un esteroide 21-hidrocarbo-  
sulfonato con un cianuro adecuado para formar los esteroides  
antes definidos.

Realizaciones preferidas

5 Compuestos de la invención

Los compuestos comprendidos dentro de esta invención  
son los compuestos seleccionados entre el grupo representado  
por la fórmula:



15 donde

Z es un enlace sencillo o doble;

X es hidrógeno, fluor o cloro;

20 X<sup>1</sup> es cloro, fluor o hidrógeno;

X<sup>2</sup> es OH o cuando X<sup>1</sup> es cloro, X<sup>2</sup> puede ser cloro.

Así, los compuestos comprendidos dentro de esta inven-  
ción están representados por los siguientes nombres en los  
que se emplean las reglas establecidas por la INTERNATIONAL  
25 UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY (IUPAC) NOMENCLATURE OF  
ORGANIC CHEMISTRY, SEGUNDA EDICION, BUTTERWORTHS, 1966:

9 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopro-  
polidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,

9 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopro-  
polidendioxi-pregn-4-en-3-ona,

- 1 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,  
20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona.
- 5 6 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,  
6 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,
- 10 20-ciano-20,21-epoxi-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,  
20-ciano-20,21-epoxi-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,  
20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,
- 15 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,  
6 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,
- 20 6 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,  
20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona;  
20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,
- 25 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,  
9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,
- 30

1 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,

9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,

5 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -tricloro-20-ciano-20,21-epoxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,

6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -tricloro-20-ciano-20,21-epoxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,

10 9 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,

9 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,

6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,

15 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona,

Preferiblemente, los compuestos están definidos por el grupo representado por la fórmula anterior donde Z es un enlace sencillo o doble; X es hidrógeno o fluor; X<sup>1</sup> es hidrógeno, fluor o cloro y X<sup>2</sup> es OH o puede ser cloro cuando X<sup>1</sup> es cloro. Todavía mejor, se trata del grupo de compuestos representados por la fórmula anterior donde Z es un doble enlace; X es fluor; X<sup>1</sup> es fluor o cloro y X<sup>2</sup> es OH o puede ser cloro cuando X<sup>1</sup> es cloro.

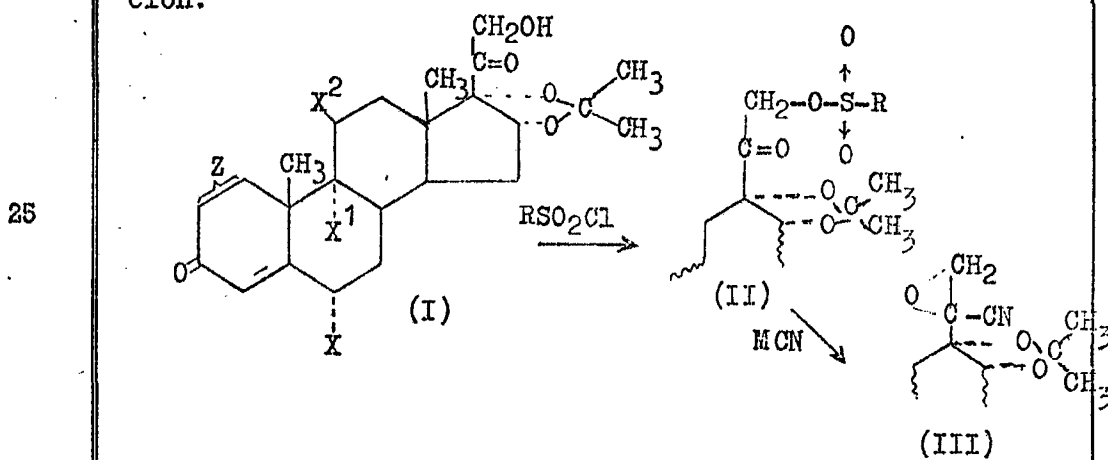
20  
25 Como observará el experto en la estequiometría de los compuestos similares a los de esta invención, existe un átomo de carbono asimétrico en la posición 20 de la molécula. En la preparación de los compuestos de esta invención se obtiene una mezcla de ambos isómeros 20R y 20S en una  
30 proporción de aproximadamente 1:1. Se sobreentiende que es

1      t an comprendidos dentro de esta invención tanto los is me-  
ros 20R y 20S por sí solos como las mezclas de ambos.

5      Los 20-isómeros son fácilmente separables por t c-  
nicas cromatográficas y se distinguen por sus diferencias  
en los puntos de fusión. En general, el punto de fusión de  
un isómero de un esteroide de esta invención puede variar  
ligeramente , por ejemplo, con el sistema disolvente utili-  
zado para la recristalización. Así, los puntos de fusión da-  
dos para los 20-isómeros son los obtenidos con los sistemas  
disolventes indicados, Pueden obtenerse ligeras variaciones  
de los puntos de fusión empleando otros sistemas disolven-  
tes.

Método de preparación

15      Generalmente los compuestos de esta invención se  
preparan por reacción del 21-hidroxi-esteroide con un clo-  
ruro de hidrocarbosulfonilo adecuado, en condiciones apro-  
piadas para formar un 21-hidrocarbosulfonato que después se  
hace reaccionar con un cianuro metálico para formar el com-  
puesto 20-ciano-20,21-epoxi-esteroide de esta invención. El  
procedimiento está indicado en el siguiente esquema de reac-  
ción:



30      donde

Z es un enlace sencillo o doble;

X y X<sup>1</sup> son independientemente hidrógeno, fluor o cloro;  
X<sup>2</sup> es OH o, cuando X<sup>1</sup> es cloro, X<sup>2</sup> también puede ser cloro;

RSO<sub>2</sub>Cl es un cloruro de hidrocarbosulfonilo y

MCM es un cianuro metálico adecuado.

El cloruro de hidrocarbosulfonilo útil para la formación del intermediario II puede ser cualquier cloruro de hidrocarbosulfonilo adecuado ilustrado por el cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo) o el cloruro de toluensulfonilo (cloruro de tosilo). Así, el intermediario II puede ser un 21-mesilato o un 21-tosilato. Los intermediarios (II) se preparan a partir del correspondiente compuesto 21-hidroxi (I) por reacción a bajas temperaturas del 21-hidroxi-esteroide en un disolvente adecuado con cloruro de metanosulfonilo, por ejemplo. Las temperaturas bajas están comprendidas generalmente entre unos +10° y -40°C y preferiblemente entre unos -15° y -25°C. En general se ha encontrado que a temperaturas bajas, es decir, entre -15° y -25°C, la presencia de un grupo hidroxilo en una posición distinta de la 21 (especialmente un grupo 11β-hidroxilo) no impide la reacción y no se produce una reacción competitiva con el hidroxilo en esa posición. La reacción tiene lugar en un disolvente adecuado que preferiblemente es un disolvente orgánico que es ligeramente básico por adición de una base tal como una amina o que es básico por sí mismo. Así, la reacción puede efectuarse en piridina como disolvente o puede efectuarse en una mezcla de otro disolvente orgánico con piridina o con otra base. La base se encuentra en el sistema de reacción para favorecer la neutralización del ácido clorhídrico que se forma. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en una mezcla de un disolvente

1 hidrocarbonado clorado tal como cloroformo o cloruro de me-  
tileno, con una base orgánica adecuada como trietilamina.  
Después de un tiempo de reacción adecuado, se forma el 21-me-  
5 silato que luego se hace reaccionar con el cianuro sódico  
como se describe más adelante. Generalmente la formación  
del 21-mesilato tiene lugar en cuestión de menos de 5 horas,  
preferiblemente en no más de unos 30 minutos.

10 Los compuestos que pueden reaccionar, por ejemplo con  
cloruro de metanosulfonilo, para formar el mesilato que a  
su vez puede reaccionar para formar los compuestos de esta  
invención están seleccionados entre el grupo representado  
por la fórmula I anterior.

15 Los cianuros metálicos adecuados para reacción con el  
sulfonato intermedio (II) son los cianuros de metales alcali-  
nos, por ejemplo cianuro de litio, sodio o potasio o los  
cianuros de metales alcalino-térreos como cianuro de berilio,  
magnesio o calcio y similares. Debido a su disponibilidad  
y facilidad de reacción, se prefiere el cianuro sódico. La  
reacción del sulfonato con cianuro sódico se lleva a cabo en  
20 un disolvente orgánico aprótico polar adecuado, como dimetil-  
formamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, metilpirrolidona,  
hexametilfosforamida y similares. Aunque pueden utilizarse  
otros disolventes como alcoholes, la reacción en estos disol-  
ventes es considerablemente más lenta y por lo tanto no se  
25 prefieren. La reacción se lleva a cabo en una vasija adecua-  
da con agitación constante, preferiblemente a 0-50°C y toda-  
vía mejor a unos 20-25°C, durante un periodo de tiempo sufi-  
ciente para que la reacción sea completa. Generalmente el  
periodo de tiempo puede ser cualquiera entre 5 y unas 25 ho-  
30 ras y generalmente es del orden de 15 a 20 horas.

En algunos casos puede ser interesante formar el 21-ha-

1 luro, por ejemplo el 21-bromuro, a partir del esteroide  
21-hidrocarbosulfonato y hacer reaccionar el 21-bromuro así  
formado con el cianuro metálico para formar el 20-ciano-  
20,21-epoxi-esteroide. Generalmente el 21-bromuro se forma  
5 por reacción del esteroide 21-hidrocarbosulfonato, tal como  
el 21-mesiloxi o tosiloxi-esteroide, con bromuro de litio en  
un disolvente adecuado, en condiciones de reflujo. Un disol-  
vente adecuado puede seleccionarse entre cualquier disolven-  
te hidrocarbonado oxigenado esencialmente inerte, tal como  
10 acetona o un equivalente funcional de la misma. La reacción  
puede completarse dentro de unas 10 horas o menos, v.g. 5 ho-  
ras. El 21-bromuro resultante se aísla y después se hace reac-  
cionar con un cianuro metálico adecuado, como se ha descrito  
antes, en un disolvente orgánico aprótico polar efectivo, co-  
15 mo dimetilformamida y otros descritos anteriormente para la  
reacción del 21-mesiloxi con cianuro sódico. La reacción se  
lleva a cabo a temperaturas de unos 10 a unos 40°C en atmós-  
fera inerte. Adecuadamente la temperatura es alrededor de  
25°C y la reacción se efectúa en atmósfera de nitrógeno. La  
20 reacción es suficientemente completa al cabo de unas 3 horas  
o menos. El 20-ciano-20,21-epoxi-esteroide resultante puede  
ser fácilmente recuperado por extracción con un disolvente  
adecuado, como acetato de etilo, lavado y purificado por  
técnicas conocidas.

25 Cualquiera que sea el método empleado, una vez aislado  
el 20-ciano-20,21-epoxi-esteroide, es generalmente una mez-  
cla de los dos 20-isómeros. Los isómeros parecen fácilmente  
separables utilizando medios conocidos en la técnica para es-  
te fin. Así, los isómeros pueden ser separados empleando téc-  
30 nicas cromatográficas adecuadas o técnicas de cristalización.  
Por ejemplo, puede utilizarse una columna de gel de sílice

1 y un disolvente eluyente adecuado como una mezcla 20:80 de acetato de etilo y hexano, una mezcla 50:50 de acetona y benceno o una mezcla 20:80 de acetona y hexano. Después los isómeros pueden ser fácilmente recristalizados en el disolvente eluyente.

5 Composiciones farmacéuticas

Los nuevos esteroides de esta invención pueden ser formulados con vehículos farmacéuticos adecuados conocidos en la técnica por formar composiciones anti-inflamatorias tópicas especialmente eficaces. Generalmente se combina alrededor de 0,001 % en peso a 10 % en peso de los esteroides antes definidos con alrededor de 90 % en peso a 99,999 % en peso de excipientes adecuados que pueden ser un disolvente farmacéuticamente aceptable u otros aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un preparado farmacéutico que pueda ser aplicado tópicamente.

15 Un disolvente farmacéuticamente aceptable es aquél que es esencialmente atóxico y no irritante en las condiciones de uso y que puede ser fácilmente formulado en cualquiera de los preparados clásicos para drogas tales como cremas, ungüentos, lociones, geles o similares. Los disolventes especialmente adecuados son agua, glicerina, carbonato de propileno y un glicol tal como 1,2-propilendiol ( es decir, propilenglicol), 1,3-propilendiol o mezclas de los mismos, polietilenglicol con un peso molecular de 100 a 10.000, dipropilenglicol, etc. y mezclas de los compuestos mencionados entre sí.

20 Puede prepararse una crema tópica anti-inflamatoria en forma de emulsión semisólida de aceite en agua o de agua en aceite. Una formulación base para crema por definición es una emulsión que está formada por un sistema bifásico con un líquido (por ejemplo grasas o aceites) dispersado en forma de

1 pequeños glóbulos en otra sustancia (v.g. una fase disolven-  
te de glicol-agua que puede emplearse como disolvente prima-  
rio para los nuevos esteroides de esta invención). Típicamen-  
te la crema puede contener además del disolvente y los este-  
roides otros ingredientes como alcoholes grasos, agentes ten-  
soactivos, aceite mineral o petrolato y otros coadyuvantes  
5 farmacéuticos típicos como antioxidantes, antisépticos o  
coadyuvantes compatibles. En la siguiente tabla damos una  
formulación típica de base para crema.

10	Mezcla de agua y glicol (15 % o más de glicol)	50 - 99
	Alcohol graso	1 - 20
	Agente tensoactivo no iónico	0 - 10
	Aceite mineral	0 - 10
	Coadyuvantes farmacéuticos típicos	0 - 5
15	Ingredientes activos <sup>†</sup>	0,001 - 10

El alcohol graso, el agente tensoactivo no iónico y  
otros coadyuvantes han sido descritos en la solicitud de pa-  
tente estadounidense copendiente número de serie 551.811,  
presentada el 21 de Febrero de 1975, y en tanto en cuanto  
20 esa solicitud sea pertinente se incorpora aquí a título de  
referencia.

Los nuevos esteroides de esta invención también pueden  
ser formulados como ungüentos. Un ungüento "clásico" es una  
composición anhidra semisólida que puede contener aceite mi-  
neral; petrolato blanco, un disolvente adecuado como un gli-  
col y puede contener carbonato de propileno y otros aditi-  
vos farmacéuticamente adecuados como agentes tensoactivos,  
por ejemplo Span y Tween o grasa de lana (lanolina), junto  
con estabilizantes tales como antioxidantes y otros coadyu-  
vantes como se ha mencionado antes.  
30

1           : A continuación damos un ejemplo de una base típica para unguento "clásico":

	Petrolato blanco	40 - 94
	Aceite mineral	5 - 20
5	Disolvente glicólico	1 - 15
	Agente tensoactivo	0 - 10
	Estabilizante	0 - 10
	Ingredientes activos	0,001 - 10,0

10           Otras formulaciones de base adecuadas para unguentos que contienen carbonato de propileno están descritas en una solicitud de patente estadounidense copendiente número de serie 85.246, presentada el 29 de Octubre de 1970 por Shastri y colaboradores, titulada "Propylene Carbonate Ointment Vehicle" y número de serie 201.997, presentada el 24 de Noviembre de 1971 por Chang y colaboradores, titulada "Fatty Alcohol-Propylene Carbonate-Glycol Solvent Cream Vehicle".

15           En tanto en cuanto estas solicitudes sean pertinentes, se incorporan aquí por referencia. A continuación damos una formulación de base para unguentos que contiene carbonato de propileno y que ha resultado ser especialmente eficaz para las composiciones de esta invención:

20

	Ingredientes activos	0,001 - 10,0
	Carbonato de propileno	1 - 10
	Disolvente	1 - 10
25	Agente tensoactivo	1 - 10
	Petrolato blanco	70 - 97

30           Los disolventes, agentes tensoactivos, esterilizantes adecuados, etc., están descritos en la solicitud de patente estadounidense número de serie 551.811 y esta descripción se incorpora aquí por referencia.

1           Una base "tipo unguento" lavable por agua, anhidra,  
"no clásica" que resulta adecuada es la descrita en la pa-  
tente estadounidense 3.592.930 de Katz y Neiman, y en tanto  
en cuanto esta descripción resulte pertinente se incorpora  
5           aquí por referencia. Una composición representativa de esta  
invención que utiliza esta base es la siguiente:

Disolvente glicólico	40 - 85
Alcohol graso	15 - 45
Plastificante compatible	0 - 15
10           Agente copulante compatible	0 - 15
Penetrante	0 - 20
Ingredientes activos	0,001 - 10,0

Los alcoholes grasos que son adecuados han sido anterior-  
mente descritos en esta memoria y en la patente estadouniden-  
15           se 3.592.930. En tanto estas descripciones resulten perti-  
nentes, se incorporan aquí por referencia.

Método de tratamiento

20           Generalmente un estado inflamatorio en animales, espe-  
cialmente el hombre, se combate poniendo en contacto la zona  
inflamada con una cantidad efectiva de los nuevos esteroides  
de esta invención. Preferiblemente los esteroides se formular  
primero para obtener un preparado farmacéutico adecuado, como  
se ha descrito anteriormente, que después se pone en contacto  
con la zona inflamada. La cantidad efectiva dependerá del  
25           estado particular y del animal que recibe el tratamiento pe-  
ro variará entre 0,001 % y 5 % del peso de la composición  
farmacéutica y preferiblemente entre 0,01 y 1 % del peso del  
preparado. Utilizando estas proporciones en el preparado, se  
aplica a la zona inflamada una cantidad terapéuticamente efec-  
30           tiva y atóxica, es decir, suficiente para producir una res-

1 puesta anti-inflamatoria pero insuficiente para dañar al pa-  
ciente.

5 Los compuestos de esta invención no solamente presen-  
tan actividad anti-inflamatoria sino que también parecen  
exhibir un bajo nivel de actividad sistémica. Esto permite  
la aplicación de una cantidad efectiva del compuesto anti-  
inflamatorio sin ningún efecto adverso sobre el resto del or-  
ganismo.

10 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar esta in-  
vención pero no se pretende que limiten el alcance de las  
reivindicaciones ya que otras variaciones resultarán eviden-  
tes al que posea una experiencia normal.

EJEMPLO 1

Preparación de los esteroides 21-mesilato

15 A. Se agregan 2,0 g de  $9\alpha, 11\beta$ -dicloro- $6\alpha$ -fluor-21-hi-  
droxi- $16\alpha, 17\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona  
a una mezcla de 2 ml de trietilamina y 50 ml de cloruro de  
metileno en un matraz de 100 ml. La mezcla se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$   
y se añaden a la misma con agitación constante 1,5 g de clo-  
20 ruro de mesilo. La temperatura se mantiene a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante  
30 minutos hasta que la cromatografía en capa fina con éter  
dietílico al 100 % indica que la reacción es completa.

25 La mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua y  
después se extrae con 250 ml de acetato de etilo. La fase  
orgánica se lava con 200 ml de solución saturada de cloruro  
sódico y después se seca sobre 30 g de sulfato sódico seco  
durante 20 minutos. Se separa el disolvente en un evaporador  
rotatorio durante 30 minutos a 30 mm Hg y  $40^{\circ}\text{C}$ .

30 El residuo así obtenido se recristaliza en una mezcla  
de 10 ml de acetato de etilo y 2 ml de hexano para dar

1 1,774 g de 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, p.f. 228-230°C (desc.).

5 B. Siguiendo el procedimiento indicado en la parte A de este ejemplo, se preparan los siguientes esteroides 21-mesilato:

6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

10 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,

6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-4-en-3,20-diona,

15 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,

6 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

20 6 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,

9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,

25 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,

30 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

1 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-  
pregn-4-en-3,20-diona,

6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesil-  
oxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

5 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesil-  
oxi-pregn-4-en-3,20-diona,

11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-  
1,4-dien-3,20-diona,

10 11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregn-4-  
en-3-diona,

#### EJEMPLO 2

##### Preparación de los esteroides 21-tosilato

15 A. Se añaden 2,0 g de 11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopro-  
pilidendioxi-pregn-4-en-3,20-diona a 10 ml de piridina en  
un matraz adecuado. Se añaden 1,0 g de cloruro de toluensul-  
fonilo (cloruro de tosilo) y la mezcla se agita a la tempe-  
ratura ambiente bajo nitrógeno durante unas 16 horas. La mez-  
cla de reacción se vierte en ácido clorhídrico al 5 % enfria-  
do con hielo y se extrae con 150 ml de acetato de etilo. La  
20 fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico,  
se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa  
empleando un evaporador rotatorio. Después el residuo se re-  
cristaliza en una mezcla de acetona/hexano para dar 1,778 g  
de 11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-preg-  
25 4-en-3,20-diona que funde a 203-206,5 $^{\circ}$ C con descomposición.

B. Siguiendo el procedimiento indicado en la parte A  
de este ejemplo, se preparan los siguientes esteroides 21-to-  
silato:

30 11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregna-  
1,4-dien-3,20-diona,

- 1 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,  
6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,
- 5 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,  
6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,  
9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,  
10 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,  
9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,
- 15 6 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,  
6 $\alpha$ -cloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,  
9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,  
20 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,  
6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona,  
6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona.

EJEMPLO 3

Preparación de 20-ciano-20,21-epoxi-esteroides

A. A partir de esteroides 21-mesilato

Se disuelven 1,2 g de 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, preparada como en el Ejemplo 1, A, en 15 ml de dimetilformamida (DMF). Se añade 1 g de cianuro sódico y la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 16,5 horas aproximadamente, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con 150 ml de acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico; se seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografía después sobre 80 g de gel de sílice empleando 500 ml de acetona/benceno (50:50) como eluyente. Por recristalización en acetona/benceno se obtienen 85 mg de un isómero del compuesto 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (denominado isómero A) con un punto de fusión de 256-258°C.

Por recristalización del producto residual en acetona/hexano se obtienen 129 mg de isómero B del compuesto 20-ciano anterior, con un punto de fusión de 237-239°C.

Siguiendo el procedimiento anterior, empleando los 21-mesiloxi-esteroides indicados en el Ejemplo 1, B, pueden prepararse los correspondientes 20-ciano-20,21-epoxi-esteroides, por ejemplo:

isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona, p.f. 290-297°C;

isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-

1 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona, p.f. 284-286°C;

isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona, p.f. 257-263°C;

5 isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona, p.f. 242°C;

isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona, p.f. 317-319°C e

10 isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona, p.f. 292-295°C.

B. A partir de esteroides 21-tosilato

Se utiliza el procedimiento de la parte A de este ejemplo empleando 1,778 g de 11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-21-tosiloxi-pregn-4-en-3,20-diona en 10 ml de dimetilformamida. El residuo se cromatografía sobre 150 g de gel de sílice con 250 ml de acetona/hexano (20:80).

15 Por recristalización en acetato de etilo/hexano (50:50) se obtienen 150 mg de isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona, p.f. 262-265°C, mientras que el isómero B tiene un punto de fusión de 278-282°C.

EJEMPLO 4

Preparación de 21-bromo-esteroides

25 A. El producto de reacción del Ejemplo 1A se disuelve en 50 ml de acetona. Se añaden 4 g de bromuro de litio anhídrido y la solución se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante unas 5 horas.

30 La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua y se extrae dos veces con 200 ml de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico

1 anhidro y los disolventes se evaporan a presión reducida para dar 21-bromo-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona.

5 B. Empleando el procedimiento descrito en la parte A de este ejemplo, pueden prepararse otros 21-bromo-esteroides que corresponden a los mesilatos o tosilatos indicados en la parte B de los Ejemplos 1 y 2.

EJEMPLO 5

10 Preparación de los 20-ciano-20,21-óxido-esteroides a partir del 21-bromo-esteroide

15 A. El producto de reacción del Ejemplo 4A se disuelve en 50 ml de dimetilformamida. Se añade 1 g de cianuro sódico mientras se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua y después se extrae con 200 ml de acetato de etilo que a su vez se lava con 100 ml de agua. y 200 ml de solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre 30 g de sulfato sódico y se evapora el disolvente en un evaporador rotatorio durante 30 minutos a 40°C y 40 mm Hg. El producto  
20 resultante se cromatografía sobre 200 g de gel de sílice empleando 6 litros de una solución al 20 % de acetato de etilo en hexano, recogándose el eluato en fracciones sucesivas de 25 ml. Se obtienen 187 mg de un producto denominado isómero A recogiendo las fracciones 80 a 120, evaporando el líquido en un evaporador rotatorio, disolviendo el residuo en  
25 10 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo/ciclohexano y recristalizando mediante enfriamiento de la solución resultante a 20°C. Los cristales resultantes tienen un punto de fusión de 256-258°C (desc.) y una rotación óptica de 58° (d).  
30 Recogiendo las fracciones 230 a 275 del eluato, evaporando el

1 líquido en un evaporador rotatorio, disolviendo el residuo  
en 10 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y ciclohexano  
y recristalizando mediante enfriamiento de la solución a 20°C,  
se obtienen 90 mg de un producto denominado isómero B que  
5 tiene un punto de fusión de 237°C (desc.) y una rotación  
óptica de +39° (d). El término "desc." indica que la sustan-  
cia se carboniza mucho al cabo de algunos segundos de fu-  
sión.

10 Siguiendo el procedimiento indicado en la parte A de  
este ejemplo, se preparan otros 20-ciano-20,21-epoxi-este-  
roides específicamente citados en la memoria.

EJEMPLO 6

Δ<sup>1</sup>-Hidrogenación de 20-ciano-20,21-óxido-Δ<sup>1,4</sup>-esteroides

15 A. Se disuelven 0,286 g de 6α,9α-difluor-11β-hidroxi-  
16α,17α-isopropiliden-dioxi-21-mesiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-  
diona (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1, B) en  
6 ml de dimetilformamida. Se añaden 100 mg de cianuro sódico  
y la mezcla se agita bajo nitrógeno durante unas 20 horas a  
20°C. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae  
20 con 150 ml de acetato de etilo, se lava la fase orgánica con  
solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato  
sódico y el disolvente se separa en el evaporador rotatorio.  
Después el residuo se cromatografía sobre 70 g de gel de sí-  
lice empleando 2 litros de acetato de etilo/hexano (3:15),  
25 2 litros de acetato de etilo/hexano 6:12 y 2 litros de aceta-  
to de etilo (EtOAc)/hexano 8:10. El eluato se recoge en  
fracciones sucesivas de 25 ml. Se recogen las fracciones  
85 a 105, se separa el disolvente en un evaporador rotatorio,  
se disuelve el residuo en 10 ml de una mezcla 1:1 de acetato  
30 de etilo y ciclohexano y recristaliza el compuesto al enfriar

1 a 20°C. Los cristales resultantes (23 mg) se denominan isó-  
mero A de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona, p.f. 314-  
5 316°C (desc.). Análogamente se recogen y tratan las fraccio-  
nes 155 a 180 del eluato. Por recristalización del segundo  
isómero en EtOAc/ciclohexano 1:1 se obtienen 72 mg del co-  
rrespondiente isómero B que tiene un punto de fusión de  
323°C (desc.).

10 B. Se añaden 0,20 g de 20-ciano-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hi-  
droxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-20,21-óxido-pregna-1,4-dien-  
3-ona, con un punto de fusión de 323°C (isómero B), 15 ml de  
etanol, 6 ml de benceno y 0,025 g de cloruro de tri(trifenil-  
fosfina)rodio (I) a un matraz de 50 ml y se deja reaccionar  
15 durante 30 horas a la temperatura ambiente con agitación cons-  
tante y bajo hidrógeno a una atmósfera de presión. El produc-  
to se obtiene por cromatografía preparativa en capa fina so-  
bre gel de sílice eluyendo con acetona al 20 % en benceno y  
presenta un punto de fusión de 271-273°C y un  $\alpha_D$  de +79,5°.

20 C. El isómero A del compuesto obtenido en B anterior-  
mente, p.f. 314-316°C, se trata de forma similar para obte-  
ner un producto con un punto de fusión de 284-285°C y un  
 $\alpha_D$  de +72,7°C. Otros  $\Delta^{1,4}$ -esteroides descritos en el Ejem-  
plo 3 y en otras partes de la memoria se convierten de forma  
semejante en los correspondientes  $\Delta^4$ -esteroides.

25 EJEMPLO 7

Actividad anti-inflamatoria indicada mediante el ensayo va-  
soconstrictor alcohólico

30 Una indicación de la actividad anti-inflamatoria de los  
compuestos representativos de esta invención se consigue  
efectuando un ensayo vasoconstrictor en el hombre, como des-

1 criba S.W. McKenzie y R.B. Stoughton en un artículo titulado  
"Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids",  
Arch. Dermat. 86, 608 (1962), modificado ligeramente como  
sigue:

5 Se preparan mediante suave lavado y secado los ante-  
brazos de 8 hombres adultos normales. Se preparan unas solu-  
ciones etanólicas de 0,05 mg de ingrediente por 5 ml de solu-  
ción para el isómero A de la 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -di-  
10 fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-  
3-ona (p.f. 314-316°C, desc.), el isómero B del mismo compues-  
to (p.f. 323°C, desc.) y acetónido de fluocinolona. Las zonas  
del antebrazo de los sujetos que van a ser utilizadas en el  
estudio se señalan con una cinta Blenderm<sup>®</sup> previamente per-  
forada, con 32 cuadrados de 7 x 7 mm por brazo y se aplican  
15 10  $\lambda$  de formulación por cada cuadrado de 7 x 7 mm. Después  
de que los preparados se han secado, los antebrazos se cu-  
bren con Saran<sup>®</sup> y los márgenes se tapan con cinta. Diecio-  
cho horas después de la aplicación, se retira la cinta y se  
lavan los antebrazos. Seis horas más tarde, se observa la  
20 presencia de vasoconstricción por examen visual, indicando  
un blanqueamiento de la piel que el compuesto es activo. Me-  
diante este ensayo se deduce que el isómero A tiene una ac-  
tividad aproximadamente igual a 0,8 veces la del acetónido  
de fluocinolona mientras que el isómero B presenta una acti-  
25 vidad aproximadamente 0,3 veces.

Los siguientes compuestos representativos también son  
activos en el ensayo de vasoconstricción:

isómero A de 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -  
30 fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona (p.f.  
256-258°C desc.);

1 isómero B de 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -  
fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona (p.f.  
237-239°C, desc.);

5 isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -  
hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona  
(p.f. 323°C, desc.);

isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -  
hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1-en-3-ona (p.f.  
284-285°C);

10 isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -  
hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregn-1-en-3-ona (p.f.  
271-273°C);

15 isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona (p.f. 290-  
297°C);

isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona (p.f. 284-  
286°C);

20 isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona (p.f. 262-265°C) e

isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona (p.f. 278-282°C).

#### EJEMPLO 8

##### Actividad sistémica y anti-inflamatoria

25 Se obtiene una indicación de la actividad sistémica  
así como de la actividad anti-inflamatoria por administración  
subcutánea de una solución de alrededor de 0,02-0,5 mg del  
compuesto de ensayo a unas ratas macho intactas que pesan al-  
rededor de 80-90 g, diariamente durante dos días y alrededor  
30 de la misma cantidad al tercer día seguido una hora después

1 de una inyección en la pata trasera derecha de 0,05 ml de  
una solución al 1 % de caragenano para inflamar la pata. Las  
ratas se sacrifican el tercer día unas 4 horas más tarde, en  
cuyo momento se extirpa el timo y se pesa igual que las pa-  
5 tas traseras. La actividad timolítica se determina calculando  
la relación media de timo (mg de peso de timo/g de peso cor-  
poral) y comparando la relación con un patrón de cortisol.  
La actividad anti-inflamatoria se determina obteniendo el  
porcentaje medio de aumento de peso de la pata inflamada so-  
10 bre la pata trasera inflamada contralateral. Este porcentaje  
de aumento se compara después con un patrón como el cortisol.

Los resultados indican que los siguientes compuestos,  
que son representativos de los abarcados dentro de esta in-  
vención, presentan actividad anti-inflamatoria y poca activi-  
15 dad sistémica:

isómero A de 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -  
fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona,  
(p.f. 256-258°C, desc.);

20 isómero B de 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -  
fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona (p.f.  
237-239°C, desc.);

isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -  
hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona  
(p.f. 314-316°C, desc.);

25 isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -  
hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona  
(p.f. 323°C, desc.);

30 isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -  
hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1-en-3-ona (p.f.  
284-285°C);

1 isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1-en-3-ona (p.f. 271-273 $^{\circ}$ C);

5 isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona (p.f. 284-286 $^{\circ}$ C).

10 Por ejemplo, el isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona presenta una actividad timolítica aproximadamente 20 veces la del cortisol mientras que el acetónido de flucinolona presenta una actividad timolítica 400 veces mayor que la del cortisol.

EJEMPLO 9

15 Actividad anti-inflamatoria tópica empleando el ensayo de la oreja de la rata inflamada con aceite de croton

20 Unas ratas macho intactas de 21 días de edad se anestesian con éter y el material de ensayo se unta en la oreja izquierda de la siguiente forma: Se aplican 0,05 ml del vehículo conteniendo el compuesto a la superficie interna de la oreja y 0,05 ml del vehículo a la superficie externa. El vehículo está constituido por 20 % de piridina, 5 % de agua destilada, 74 % de éter dietílico y 1 % de aceite de croton. Las ratas del grupo de control reciben solamente el vehículo, que sirve como estímulo inflamatorio. Como el agente inflama-  
25 torio y el material de ensayo se administran juntos, el ensayo mide la capacidad del agente para evitar el desarrollo de la inflamación, no la capacidad del agente para inhibir una inflamación previamente inducida. Seis horas después de haber aplicado el agente se extirpan ambas orejas y se corta un trozo de tamaño uniforme de cada oreja con un taladra-  
30

1 corchos del nº 4. Después se pesan los trozos de oreja.

El aumento de peso de la pieza cortada de la oreja izquierda (inflamada) sobre el de la derecha (control no inflamado) sirve como punto final del ensayo.

5 El isómero B de 20-ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona fue analizado dos veces para determinar su actividad anti-inflamatoria tópica empleando dosis de 1 y 10 microgramos por rata. Los resultados demuestran que el isómero B tiene  
10 una potencia anti-inflamatoria tópica aproximadamente de 1 a 1,5 veces la del acetónido de fluocinolona.

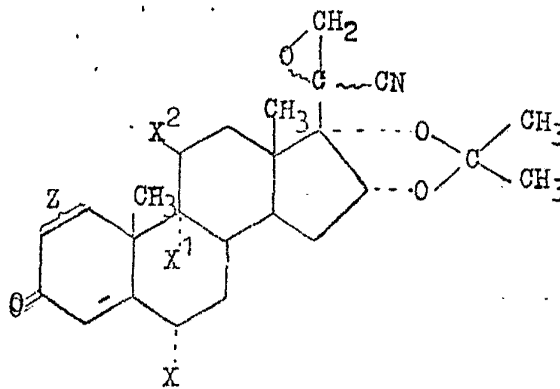
Otros compuestos representativos de esta invención que presentan actividad anti-inflamatoria en este ensayo son:

15 El isómero A de 20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona y otros compuestos indicados en los Ejemplos 7 y 8.

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

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la preparación de 20-ciano-20,21-óxido-esteroides de fórmula:



1 donde

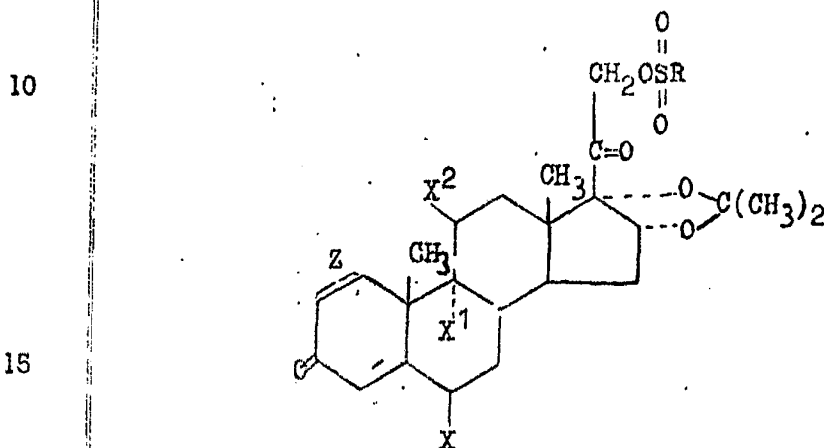
Z es un enlace sencillo o doble;

X es hidrógeno, fluor o cloro;

X<sup>1</sup> es hidrógeno, fluor o cloro y

5 X<sup>2</sup> es OH o, cuando X<sup>1</sup> es cloro, X<sup>2</sup> puede ser cloro,

que consiste en hacer reaccionar un compuesto seleccionado -  
entre los representados por la fórmula:



donde

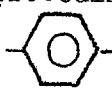
Z es un enlace carbono-carbono sencillo o doble;

20 X y X<sup>1</sup> son independientemente hidrógeno, fluor o cloro.

X<sup>2</sup> es OH o cuando X<sup>1</sup> es cloro, X<sup>2</sup> puede ser cloro;

R es un radical hidrocarburo de 1 a 7 átomos de car-  
bono;

25 con un cianuro metálico adecuado en un disolvente orgánico  
aprótico polar adecuado.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
de R es CH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>, la sal de cianuro es cianuro só-  
dico y el disolvente es dimetilformamida.

30 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
de X es hidrógeno o fluor.

1            4. Un procedimiento según la Reivindicación 2 donde  
Z es un doble enlace, X es fluor, X<sup>1</sup> es cloro y X<sup>2</sup> es cloro  
y, por tanto, el compuesto obtenido es 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-20-  
5            ciano-20,21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-preg-  
na-1,4-dien-3-ona y sus 20 isómeros sólo o en mezcla.

             5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde  
Z es un doble enlace, X y X<sup>1</sup> son ambos fluor y X<sup>2</sup> es OH y,  
por lo tanto, el compuesto obtenido es 20-ciano-20,21-epo-  
10            xi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-preg-  
na-1,4-dien-3-ona y sus 20 isómeros, sólo o en mezcla.

             6. Un procedimiento según la Reivindicación 5 en el  
que el compuesto obtenido es el 20-isómero sólo, que presen-  
ta un punto de fusión de 314-316°C cuando se recristaliza -  
15            en una mezcla de partes iguales de acetato de etilo y ciclo-  
hexano.

             7. Un procedimiento según la Reivindicación 5 en el  
que el compuesto obtenido es el 20-isómero sólo, que presen-  
ta un punto de fusión de 323°C cuando se recristaliza en -  
20            una mezcla de partes iguales de acetato de etilo y ciclohe-  
xano.

             8. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde  
Z es un enlace sencillo, X y X<sup>1</sup> son ambos fluor y X<sup>2</sup> es OH  
y, por tanto, el compuesto obtenido es 20-ciano-20-21-epo-  
25            xi-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-  
pregn-4-en-3-ona y sus 20 isómeros, sólo o en mezcla.

             9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
de Z es un enlace doble, X es fluor, X<sup>1</sup> es hidrógeno y X<sup>2</sup> -  
es OH y, por tanto, el compuesto obtenido es 20-ciano-20,21-  
30            epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-preg-  
na-1,4-dien-3-ona y sus 20 isómeros, sólo o en mezcla.

1           10. Un procedimiento según la Reivindicación 1 don-  
de Z es un enlace sencillo, X es fluor, X<sup>1</sup> es hidrógeno y -  
X<sup>2</sup> es OH y, por tanto, el compuesto obtenido es 20-ciano-  
20-21-epoxi-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioxi-  
5 pregn-4-en-3-ona y sus 20 isómeros, sólo o en mezcla.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1 don-  
de X y X<sup>1</sup> son hidrógeno.

10           12. Un procedimiento según la Reivindicación 11 don-  
de Z es un enlace sencillo y X<sup>2</sup> es OH y, por tanto, el com-  
puesto obtenido es 20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropilidendioxi-pregn-4-en-3-ona y sus 20-isómeros, sólo  
o en mezcla.

15           13. Un procedimiento según la Reivindicación 11 don-  
de Z es un enlace doble y X<sup>2</sup> es OH y, por tanto, el compues-  
to obtenido es 20-ciano-20,21-epoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$  -  
isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3-ona y sus 20-isómeros,  
sólos o en mezcla.

20           14. Se reivindica por último como objeto sobre el -  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 20-CIANO-20,21-ÓXI-  
DO-ESTEROIDES.

25

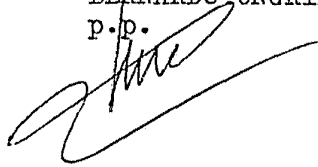
30

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 22 Junio 1.976  
BERNARDO UNGRIA  
P.D.



10

15

20

25

30