

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(18) ES	(11) NUMERO	(10) A 1
	(21) 454.120	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
16151/75	12.12.75	Suiza
75903/76	20.9.76	Luxemburgo

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISICNARIA
	C07J   A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION  
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE POLIHALOGENOESTEROIDES.

(71) SOLICITANTE (S)  
CIBA-GEIGY, AG.

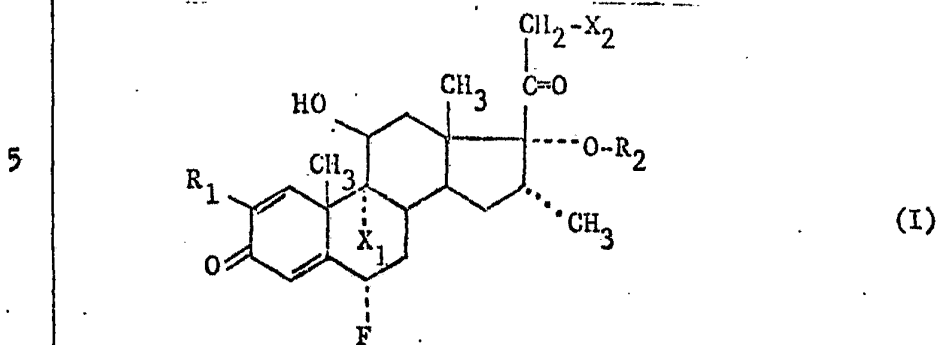
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)  
Dr. Jaroslav Kalvoda., Dr. Georg Anner.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La invención se refiere a la obtención de nuevos esteroides varias veces halogenados, especialmente a compuestos de  $9\alpha, 21$ -dihalógeno- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- $6\alpha$ -flúor- $16\alpha$ -metil-pregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona de fórmula



donde  $X_1$  significa cloro o flúor,  $X_2$  significa bromo o cloro,  $R_1$  significa hidrógeno o cloro y  $R_2$  significa hidrógeno o el resto acilo Ac de un ácido carboxílico, o las sales de tales compuestos con propiedades formadoras de sal, así como a los nuevos compuestos mismos o a las sales de tales compuestos con propiedades formadoras de sal, además a los preparados farmacéuticos que contienen los nuevos compuestos, y a su aplicación.

10

A continuación contienen los compuestos y restos que llevan carbono designados con "inferior" preferentemente hasta y con 7 átomos de carbono.

15

Un grupo acilo Ac se deriva preferentemente de los ácidos carboxílicos usuales en la química de los esteroides, por ejemplo, con hasta y con 18 átomos de carbono, especialmente de los correspondientes ácidos carboxílicos alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos o aralifáticos. El resto Ac es especialmente alcanoilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, por hidroxilo en caso dado etilado o esterificado, tal como alcoxi inferior, por ejemplo,

20

metoxi o etoxi, o feniloxi, o halógeno, por ejemplo, cloro o carboxi, tal como alcanóilo inferior de cadena recta o ramificada, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, 2-etil-butirilo, 2,2- ó 3,3-  
5 dimetilbutirilo, hexanoilo o heptanoilo, hidroxialcanoilo inferior, por ejemplo, 3-hidroxi-propionilo, fenoxialcanoilo inferior, por ejemplo, fenoxiacetilo, halógenoalcanoilo inferior, por ejemplo, cloroacetilo, o carboxialcanoilo inferior, por ejemplo, 3-carboxipropionilo ó 4-carboxibutirilo, alquenoilo,  
10 por ejemplo, undecilenoilo, cicloalquilalcanoilo inferior, por ejemplo, ciclopentilpropionilo o ciclohexilacetilo, benzoilo en caso dado sustituido, por ejemplo, benzoilo o fenilalcanoilo inferior o -alquenoilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, fenilacetilo.

15 Las sales de los compuestos de fórmula I con grupos formadores de sal son aquéllas de aquellos compuestos que llevan correspondientes grupos, en caso dado presentes en forma de sal, en el resto acilo Ac, en primer lugar las correspondientes sales no tóxicas, farmacéuticamente utilizables, que generalmente son  
20 hidrosolubles. Compuestos de fórmula I con propiedades formadoras de sal son especialmente aquéllos donde  $R_2$  significa un resto carboxialcanoilo inferior. Tales compuestos se pueden presentar en primer lugar en la forma de sal metálica, por ejemplo, de metal alcalino, tal como de sodio o de potasio. Aquí tiene  
25 especial preferencia la sal sódica de un compuesto de fórmula I, donde  $R_2$  significa 3-carboxipropionilo.

Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así se destacan por una excelente eficacia antiinflamatoria, por ejemplo, en aplicación local,  
30 lo que se puede demostrar, por ejemplo, en el ensayo de granulo-

ma de tampón de algodón en la rata en un margen de dosificación desde unos 0,001 hasta unos 0,3 mg/Pellet. En igual disposición de ensayo se aprecian los primeros signos de un efecto sistémico, por ejemplo, la disminución del peso corporal y en especial del peso de las cápsulas suprarrenales y del timo sólo por encima de una dosis de 0,3 mg/Pellet. Debido a la favorable distribución de las propiedades biológicas se pueden utilizar los nuevos compuestos en todas las indicaciones, para las que son adecuados los esteroides glucocorticoides con propiedades inhibidoras de la inflamación, especialmente, sin embargo, como glucocorticoides antiinflamatorios de aplicación local, por ejemplo, para el tratamiento de dermatosis inflamables, tales como eczemas, dermatidas, o dermatosis parcialmente resistentes a los corticoides, por ejemplo, psoriasis. Además se pueden emplear como valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustancias útiles, especialmente de otros esteroides de eficacia farmacológica.

La invención se refiere especialmente a aquellos compuestos de fórmula I, donde  $X_1$  significa flúor o cloro,  $X_2$  significa cloro y  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno.

La invención se refiere preferentemente a aquellos compuestos de fórmula I, donde  $X_1$  significa flúor o cloro,  $X_2$  significa cloro,  $R_1$  significa hidrógeno y  $R_2$  significa alcanóilo inferior, por ejemplo, propionilo.

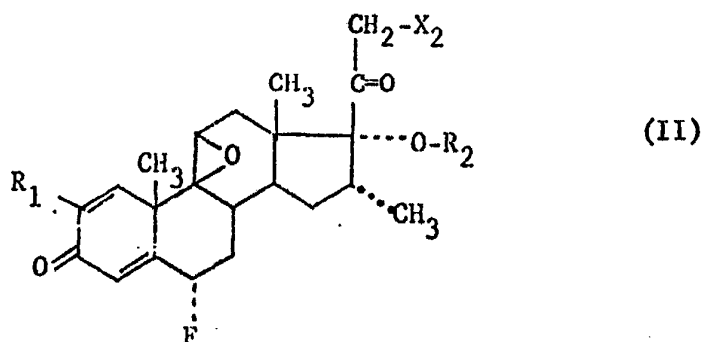
La invención se refiere asimismo, en especial, a aquellos compuestos de fórmula I, donde  $X_1$  significa flúor o cloro,  $X_2$  y  $R_1$  significan cloro y  $R_2$  significa hidrógeno.

La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula I, donde  $X_1$  significa flúor o cloro,  $X_2$  significa cloro,  $R_1$  significa cloro y  $R_2$  significa alcanóilo inferior,

por ejemplo, propionilo.

La invención se refiere, ante todo, en especial a los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos.

5 Los compuestos de la presente invención de fórmula I se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, tratando un compuesto de fórmula



10 con un hidrógeno halogenado de fórmula  $H-X_1$  (III), y, si se desea, un compuesto obtenible según el presente procedimiento, de fórmula I, se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, un compuesto de fórmula I, obtenible según el presente procedimiento, con propiedades formadoras de sal, se transforma en una sal y/o una sal obtenible según el presente procedimiento de un compuesto formador de sal de fórmula I, se  
15 transforma en el compuesto libre de fórmula I o en otra sal.

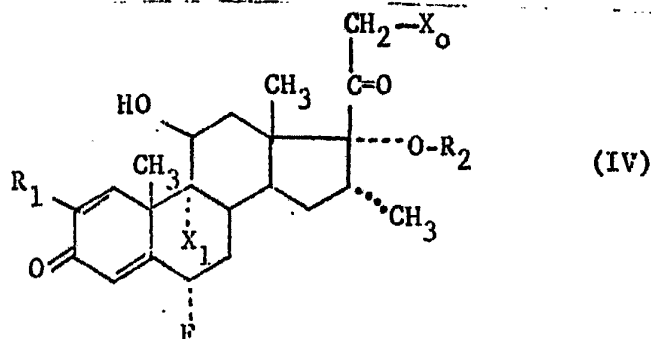
20 La disociación del grupo  $9\beta,11\beta$ -óxido en un producto de partida de fórmula II mediante tratamiento con un hidrógeno halogenado de fórmula III, es decir, con hidrógeno clorado o hidrógeno fluorado, se efectúa en forma en sí conocida, empleándose convenientemente un hidrógeno halogenado anhídrido, en caso dado en presencia de un disolvente inerte, tal como cloroformo, tetrahidrofurano o especialmente dimetilformamida, el hidrógeno

fluorado también en solución acuosa.

En lugar del hidrógeno halogenado de fórmula III se puede emplear también un medio cededor de hidrógeno fluorado o de hidrógeno clorado, tal como la sal de un ácido de éstos con una base orgánica terciaria, por ejemplo, piridina, o, especialmente en el caso de hidrógeno fluorado, un compuesto de adición adecuado similar. Un procedimiento especialmente favorable se describe en la patente US nº 3 211 758, según el cual el hidrógeno fluorado se emplea en forma de un producto de adición con un derivado de ácido carbamínico o de ácido tiocarbamínico, especialmente con úrea.

Los productos de partida de fórmula II se pueden obtener en forma conocida, por ejemplo, por disociación de agua de un compuesto 6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-2-R<sub>1</sub>-17 $\alpha$ -OR<sub>2</sub>-el-X<sub>2</sub>-pregna-1,4-dien-3,20-diona, por ejemplo, por tratamiento con un cloruro de ácido adecuado, tal como oxiclорuro de fósforo o cloruro de ácido metanosulfónico, en presencia de una base, por ejemplo, piridina, adición de ácido subbromico (que se emplea, por ejemplo, en forma de N-bromoacetamida o N-bromosuccinimida) al doble enlace 9,11 del compuesto 6 $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-2-R<sub>1</sub>-17 $\alpha$ -OR<sub>2</sub>-21-X<sub>2</sub>-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona así obtenible y disociación de hidrógeno bromado del correspondiente compuesto de 9,11 -bromohidrina mediante tratamiento con una base, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico o hidróxido potásico, bajo formación del producto de partida de fórmula II deseado. En los productos intermedios de arriba tienen R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X<sub>2</sub> los significados anteriormente indicados.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener asimismo si en un compuesto de fórmula general



donde  $X_0$  significa un grupo transformable en el átomo de halógeno  $X_2$ , el grupo  $X_0$  se transforma en el átomo de halógeno  $X_2$  y, si se desea, se realizan las etapas de procedimiento adicionales.

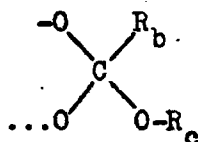
5           Un grupo  $X_0$  transformable en el átomo de halógeno  $X_2$  es el grupo  $-O-R_a$ , donde  $R_a$  significa el resto acilo de un ácido sulfónico orgánico; el intercambio del grupo sulfonyloxi  $-O-R_a$  por el átomo de halógeno  $X_2$  se efectúa en forma en sí conocida. El resto acilo  $R_a$  de un ácido sulfónico orgánico es especialmente  
10           te aquél de un ácido sulfónico alifático o carbocíclico, en caso dado insaturado o bien aromático. Tales ácidos son, entre otros, ácidos alcano inferior-sulfónicos, en caso dado sustituidos, por ejemplo, halogenados, ácidos cicloalcansulfónicos, donde el resto cicloalquilo puede ser mono- o policíclico, o ácidos ben-  
15           cenosulfónicos en caso dado sustituidos por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, y/o nitro. Como ejemplos típicos de tales ácidos sean mencionados el ácido trifluormetan-  
20           sulfónico, ácido (+)-canfer-10-sulfónico, ácido 4-bromobenzeno-sulfónico y ácido 3-nitrobenzenosulfónico, especialmente el ácido p-toluenosulfónico y, ante todo, el ácido metanosulfónico.

La reacción de intercambio se efectúa generalmente tratando el producto de partida con un haluro de metal alcalino de fórmula  $M-X_2$  (V), donde M significa un metal alcalino, en

presencia de un disolvente orgánico aprótico, cuya constante dieléctrica sea de 29 o superior. Como metal alcalino M entra preferentemente el litio en consideración. Como disolventes orgánicos apróticos se pueden emplear especialmente los sulfóxidos de dialquilo inferior, por ejemplo, sulfóxido dimetílico, N,N-dialquilo inferior-amidas de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, alcano inferior- o alqueno inferior-nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo, hexaalquilo inferior-fósforoamidas, por ejemplo, hexametilfósforoamidas o, en primer lugar, al emplear productos de partida de fórmula IV, donde R<sub>2</sub> significa hidrógeno, también cetonas, especialmente cetonas alifáticas o cicloalifáticas con hasta y con 10 átomos de carbono, tales como las correspondientes alcanonas, por ejemplo, acetona, 2-butanona, 2- ó 3-pentanona, 2-hexanona ó 4-decanona, o cicloalcanonas con hasta y con 8 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, ciclo-pentanona o ciclohexanona, o las mezclas de tales disolventes.

La reacción se realiza convenientemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar como mínimo con un equivalente del haluro de metal alcalino de fórmula V.

Otro grupo X<sub>o</sub> transformable en el átomo de halógeno X<sub>2</sub>, es hidroxilo, además, un resto, que junto con -O-R<sub>2</sub> forme un grupo hidroximetilendioxo eterado de fórmula



(IVa)

donde R<sub>b</sub> significa hidrógeno o un resto orgánico, especialmente un resto hidrocarburo alifático, tal como alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, y R<sub>c</sub> significa un resto orgánico,

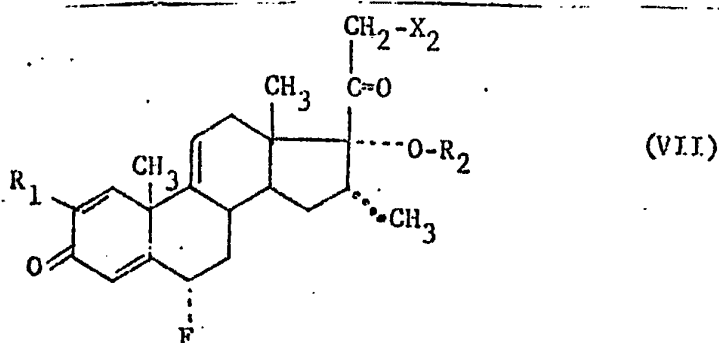
especialmente un resto hidrocarburo alifático, tal como alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo.

El intercambio de un grupo hidroxilo  $X_0$  por halógeno  $X_2$ , además del grupo de fórmula IVa por  $X_2$  en la posición 21 e hidroxilo en la posición 17 $\alpha$  se puede realizar en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con una fosfina, tal como una trialquilo inferior-fosfina o, preferentemente, trifenilfosfina y un tetrahalógenometano, preferentemente tetracloro-carbono, además, bromotriclorometano. Aquí se trabaja preferentemente en un medio aprótico dipolar, por ejemplo, en presencia de un disolvente correspondiente del tipo amida, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona o hexametil-fósforotriamida, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, dentro de un margen de temperatura desde unos 10°C hasta unos 125°C y, si es necesario, en un recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera de gas inerte.

Los productos de partida de fórmula IV son conocidos o se pueden obtener en forma conocida, por ejemplo, los compuestos de fórmula IV; donde  $X_0$  significa sulfonilo orgánico, transformando en un compuesto 6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ , 21-dihidroxilo-16 $\alpha$ -metil-2-R<sub>1</sub>-9 $\alpha$ -X<sub>1</sub>-17 $\alpha$ -OR<sub>2</sub>-pregna-1,4-dien-3,20-diona el grupo 21-hidroxilo por tratamiento con un derivado reactivo de un ácido sulfónico orgánico de fórmula R<sub>a</sub>-OH (VI), especialmente con un cloruro de ácido sulfónico correspondiente de fórmula R<sub>a</sub>-Cl (VIa), en presencia de una base, por ejemplo, piridina, en el grupo sulfonilo orgánico -OR<sub>a</sub> deseado, y los compuestos de fórmula IV, donde  $X_0$  y -OR<sub>2</sub> juntos forman un grupo de fórmula VIa, por tratamiento de un compuesto 6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxilo-16 $\alpha$ -metil-2-R<sub>1</sub>-9-X<sub>1</sub>-pregna-1,4-dien-3,20-diona con un éster de ácido ortocarboxílico adecuado, por ejemplo, ortoformiato de trietilo u ortopropionato de trietilo, en presencia de un ácido

fuerte, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, y, ventajosamente, bajo eliminación del alcohol liberado, por ejemplo, por destilación azeotrópica.

5 Los nuevos compuestos de fórmula I, donde  $X_1$  significa cloro, se pueden obtener asimismo si en el enlace doble 9,11 de un compuesto de fórmula



se adosa ácido subclórico y, si se desea, se realizan las etapas del procedimiento adicionales.

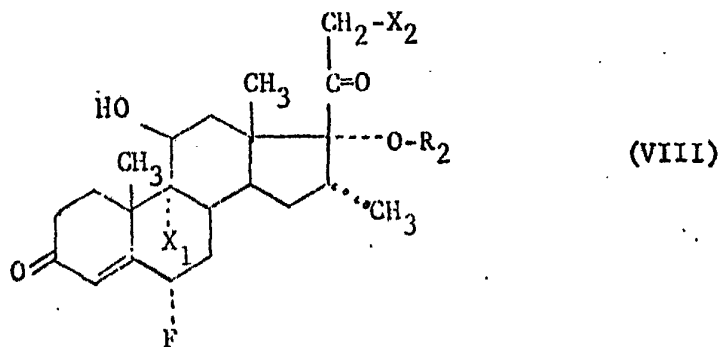
10 Según la reacción de arriba, se adosan al doble enlace 9,11 de los productos de partida de fórmula VII en forma en sí conocida los elementos del ácido sub-clórico. Aquí se trabaja, por ejemplo, con ácido subclórico acuoso, o también se puede emplear un medio cededor de ácido subclórico, tal como una amida o imida de ácido N-cloro-carboxílico (véase la patente US  
15 3 057 886). La reacción se efectúa en un disolvente inerte, tal como un alcohol terciario, por ejemplo, terc.butanol, en un éter, por ejemplo, dietiléter, metilisopropiléter, dioxano o tetrahidrofurano, o en una cetona, por ejemplo, acetona, en  
20 presencia de agua y, en caso dado, de un ácido fuerte.

La adición del ácido subclórico al doble enlace 9,11 del producto de partida de fórmula VII se puede efectuar también en medio no acuoso. Una forma de ejecución especialmente venta-

5 josa de esta modificación la representa el empleo de hipocloritos de alquilo inferior, en primer lugar de hipoclorito de terc. butilo, en un disolvente inerte, no miscible con agua, tal como, por ejemplo, un nitrohidrocarburo, generalmente en presencia de ácido perclórico (véase la patente alemana 2 011 559).

10 Los productos de partida de fórmula VII se pueden preparar en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante disociación de agua de un compuesto de 6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-2-R<sub>1</sub>-17 $\alpha$ -OR<sub>2</sub>-21-X<sub>2</sub>-pregna-1,4-dien-3,20-diona, por ejemplo, por tratamiento con un cloruro de ácido adecuado, tal como oxiclórico de fósforo o cloruro de ácido metanosulfónico en presencia de una base, por ejemplo, piridina.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, se pueden obtener asimismo introduciendo en un compuesto de fórmula



el doble enlace 1,2 y, si se desea, efectuando las medidas adicionales.

20 La introducción del enlace doble 1,2 se puede efectuar por deshidrogenación, por ejemplo, por tratamiento con una quinona deshidrogenante, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

La deshidrogenación en la posición 1,2 de los productos

de partida de fórmula VIII se puede efectuar también por tratamiento con dióxido de seleno o microbiológicamente, por ejemplo, con microorganismos adecuados, tales como *Corynebacterium simplex* o *Septomyxa affinis*.

5 Los productos de partida de fórmula VIII se pueden obtener por transformación del grupo 21-hidroxi de un compuesto de  $6\alpha$ -Flúor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-9 - $R_1$ -17d-OR<sub>2</sub>-pregna-4-en-3,20-diona, por ejemplo, por tratamiento con un derivado de ácido sulfónico adecuado, tal como cloruro de ácido metano-10 sulfónico, en un grupo sulfoniloxi 21-orgánico y tratamiento del producto intermedio con un haluro de litio, por ejemplo, cloruro de litio.

El compuesto obtenible según el procedimiento de fórmula I se puede transformar en forma en sí conocida en otro com-15 puesto de fórmula I.

Así se puede, por ejemplo, en un compuesto de fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, sustituir éste por cloro. Para esta finalidad se puede adicionar una molécula de cloro al doble enlace 1,2 de uno de estos compuestos y del producto in-20 termedio 1,2-dicloro-pregn-4-en-3,20-diona disociar 1 mol de hidrógeno clorado. La adición de cloro al doble enlace 1,2 se puede efectuar mediante tratamiento con cloro elemental o con una mezcla de dos compuestos clorados distintos, de los cuales el uno cede cloro positivo y el otro, sin embargo, cloro negati-25 vo.

El tratamiento con cloro elemental se puede realizar en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un éter, tal como dioxano o tetrahidrofurano, en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro metilénico o en un ácido carboxílico, espe-30 cialmente en un ácido carboxílico alifático inferior, tal como

ácido acético o ácido propiónico, o un derivado del mismo, tal como una amida del ácido, por ejemplo, dimetilformamida, o un nitrilo, tal como un alcano inferior-nitrilo, por ejemplo, acetonitrilo. Ventajosamente se pueden emplear también mezclas de tales disolventes, especialmente las mezclas de un éter, tal como dioxano, con uno de los ácidos alcano inferior-carboxílicos mencionados. La cloración se efectúa generalmente con la cantidad estequiométrica de cloro a temperatura baja, tal como entre  $-50^{\circ}$  y  $+30^{\circ}$ , por ejemplo, entre  $-20^{\circ}$  y  $+10^{\circ}$ , y bajo exclusión de luz.

Según una forma de ejecución especialmente preferente se disuelve el compuesto de fórmula I, donde  $H_1$  significa hidrógeno, en uno de los disolventes mencionados, por ejemplo, dioxano, y se mezcla con una solución de cloro en un ácido carboxílico alifático inferior, por ejemplo, ácido propiónico; esta solución se deja entonces reposar, por ejemplo, a la temperatura mencionada.

En la mezcla de dos agentes de cloración distintos se emplean como reactivos, que puedan liberar cloro positivo, entre otros amidas de ácido o imidas de ácido clorados, tales como clorosuccinimida o cloroacetamida, mientras que como aquéllos que suministran cloro negativo se emplean, por ejemplo, hidrógeno clorado, además cloruros de metal alcalino.

La disociación de hidrógeno clorado del producto intermedio 1,2-dicloro-pregn-4-en-3,20-diona se efectúa convenientemente mediante tratamiento con un medio básico. Como medios básicos son adecuados, por ejemplo, las bases de nitrógeno orgánicas terciarias tales como las aminas alifáticas inferiores, por ejemplo, trialquilo inferior-amina, tal como trietilamina, las bases heteroaromáticas, por ejemplo, piridina o colidina,

o las bases alifático-aromáticas mixtas, tales como N,N-dialquilo inferior-anilina, por ejemplo, N,N-dimetilanilina. Preferentemente se trabaja con un exceso de la base, que simultáneamente puede servir como disolvente. Sin embargo, también se pueden  
5 emplear bases inorgánicas, tales como especialmente las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo empleadas también para la hidrólisis del 11<sup>β</sup>-trifluoracetato descrito más abajo, por ejemplo, acetato potásico o acetato sódico o hidrógenocarbonato potásico o sódico en solución acuoso-alcohólica, así como  
10 los correspondientes hidróxidos. La deshidrocloración se efectúa preferentemente en un intervalo de temperatura desde unos 20°C hasta unos 100°C. Convenientemente se seleccionan aquellos medios y condiciones de reacción, que no influyen los demás grupos de función, especialmente aquéllos en la posición 17 y/o  
15 21.

Convenientemente se protege antes de la adición de cloro al enlace doble 1,2 de un compuesto de fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, en forma en sí conocida el grupo 11 - hidroxilo, por ejemplo, por esterificación, preferentemente  
20 como grupo trifluoracetiloxi, haciéndose reaccionar un compuesto de fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, con un derivado reactivo adecuado de un ácido, por ejemplo, con cloruro o anhídrido de ácido trifluoracético. El grupo trifluoracetilo se puede disociar, como es sabido, fácilmente en forma solvolítica,  
25 por ejemplo, hidrolítica o alcoholítica, por ejemplo, por actuación de hidróxidos, carbonatos, hidrógenocarbonatos o acetatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en un medio adecuado, por ejemplo, alcohólico, tal como metanólico, o acuoso-alcohólico. Una forma de ejecución especial de la solvolisis del grupo  
30 11-trifluoracetiloxi se describe en la patente alemana 1 593 519, que entra principalmente en consideración porque aquí el grupo

hidroxilo esterificado en caso dado existente en la posición 17 $\alpha$  se mantiene intacto; aquí se procede tratando el compuesto 11 $\beta$ -trifluoracetiloxi en un alcohol inferior con la sal de un ácido, cuyo valor pKa se encuentre entre 2,3 hasta unos 7,3, tal como con un azida de metal alcalino, por ejemplo, azida sódica o potásica, o formiato de metal alcalino, por ejemplo, formiato sódico o potásico, pudiéndose emplear esta sal en caso dado también sólo en cantidades catalíticas. Además, el grupo 11 $\beta$ -trifluoracetilo se puede eliminar mediante tratamiento con otros agentes básicos, por ejemplo, con aminas, especialmente con bases heteroaromáticas, tales como piridina o colidina. Finalmente, también entra en consideración la disociación del grupo trifluoracetiloxi por reacción con gel de sílice según el procedimiento descrito en la publicación alemana DOS 2 144 405.

La liberación del grupo 11 $\beta$ -hidroxilo de la forma protegida se puede efectuar directamente después de la adición de cloro al enlace doble 1,2, o simultáneamente con la deshidrocloración mediante una base, pero, en caso dado, también por separado a continuación de esta etapa.

Además, en forma en sí conocida, se puede transformar en un compuesto de fórmula I, obtenible según el procedimiento de la presente invención, donde R<sub>2</sub> significa hidrógeno, el grupo hidroxilo libre en la posición 17 $\alpha$  en un grupo aciloxi, especialmente mediante tratamiento con un ácido de fórmula Ac-OH (IX) o preferentemente con un derivado reactivo del mismo. Aquí se puede proteger el grupo 11 $\beta$ -hidroxilo pasajeramente, por ejemplo, como arriba descrito, preferentemente en forma del grupo trifluoracetiloxi, y transformar en el grupo 11 $\beta$ -hidroxilo selectivamente, por ejemplo, como arriba indicado, después de la acilación del grupo 17 $\alpha$ -hidroxilo.

Derivados reactivos de un ácido de fórmula IX son, por ejemplo, los anhídridos mixtos, simétricos o internos, tales como los haluros, especialmente cloruros o, ante todo, los anhídridos simétricos. Convenientemente se trabaja con un anhídrido simétrico en presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte, preferentemente de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, ácido o-hidroxibencenosulfónico o ácido canfer-10-sulfónico, y en un disolvente orgánico inerte anhidro, tal como en un hidrocarburo, por ejemplo, heptano o ciclohexano, especialmente benceno o en uno de sus homólogos. Preferentemente se emplea un exceso del agente de esterificación y se trabaja convenientemente a temperatura más alta, por ejemplo, en la zona hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción a presión atmosférica.

Los compuestos de la fórmula I obtenibles según el procedimiento de la presente invención, con propiedades formadoras de sal, es decir, con un grupo acilo  $R_2$  adecuado para la formación de sal, se pueden transformar en sus sales en forma en sí conocida. Así se pueden transformar en sus sales aquellos compuestos donde  $R_2$  significa un resto carboxi-alcanoilo inferior, mediante tratamiento con una base adecuada, tal como un hidróxido, carbonato o hidrógenocarbonato de metal, especialmente de metal alcalino, tal como hidróxido, carbonato o hidrógenocarbonato sódico o potásico (empleándose preferentemente la cantidad equivalente de la base), generalmente en un medio acuoso o acuoso-alcohólico.

A la inversa, una sal obtenible según el presente procedimiento del compuesto de fórmula I, con propiedades formadoras de sal, se puede transformar en el compuesto libre, la correspondiente sal con una base, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, tal como un ácido inorgánico, por ejemplo,

por acidificación de una solución de la sal en un medio acuoso o acuoso-orgánico a un pH de aproximadamente 1-2).

5 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción y/o se emplea en forma de un derivado.

10 Preferentemente se emplean en las etapas de procedimiento de arriba aquellos productos de partida, que conducen a los compuestos descritos anteriormente como especialmente preferentes.

15 La presente invención se refiere además a los preparados farmacéuticos con un compuesto de la presente invención de fórmula I o una sal de un compuesto de éstos con propiedades formadoras de sal como sustancia activa, así como a procedimientos para la obtención de tales preparados farmacéuticos.

20 Aquí entran en primer lugar en consideración los preparados farmacéuticos de aplicación topical, tales como cremas, ungüentos, pastas, espumas, tinturas y soluciones, que contienen desde aproximadamente un 0,005 % hasta un 0,1 % de la sustancia activa, además a preparados para la administración oral, por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas, y para administración  
25 parenteral.

Las cremas son emulsiones son emulsiones de aceite-en-  
30 agua que contienen más de un 50 % de agua. Como base oleaginosa se emplean en primer lugar alcoholes grasos, tales como alcohol laurílico, cetílico, o estearílico, ácidos grasos, por ejemplo, ácido palmitínico o ácido estearínico, ceras líquidas hasta sólidas.

das, por ejemplo, isopropilmiristato, cera de lana o cera de abejas y/o hidrocarburos, por ejemplo, vaselina (Petrolatum) o aceite de parafina. Como emulsionantes entran en consideración sustancias tensioactivas con propiedades principalmente hidrófi-

5 las, tales como los correspondientes emulsionantes no iónicos, por ejemplo, ésteres de ácido graso de polialcoholes o productos de adición de óxido etilénico del mismo, tales como ésteres del ácido graso poliglicerínico, o ésteres del ácido graso polioxietilensorbitánico (Tweens), además ésteres de alcohol

10 graso polioxietilénico o ésteres del ácido graso polioxietilénico, o los correspondientes emulsionantes iónicos, tales como sales de metal alcalino de sulfatos de alcohol graso, por ejemplo, laurilsulfato sódico, cetilsulfato sódico o estearilsulfato sódico, que generalmente se emplean en presencia de alcoholes

15 grasos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcohol estearílico. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, medios que evitan un secado de las cremas, por ejemplo, polialcoholes, tales como glicerina, sorbita, propilenglicol y/o polietilenglicoles, además, agentes de conservación, odorantes, etc.

20 Los ungüentos son emulsiones de agua-en-aceite, que contienen hasta un 70 %, preferentemente, sin embargo, desde un 20 hasta un 50 % de agua o fase acuosa. Como fase grasa entran en primer lugar en consideración los hidrocarburos, por ejemplo, vaselina, aceite de parafina y/o parafinas duras, que para mejorar la capacidad ligadora de agua contienen preferentemente

25 compuestos hidroxilados adecuados, tales como alcoholes grasos o ésteres del mismo, por ejemplo, alcohol cetílico o alcoholes de cera de lana, o bien cera de lana. Emulsionantes son sustancias lipófilas correspondientes, tales como éster de ácido graso sorbitánico (Spans), por ejemplo, oleato de sorbitano y/o iso-

30 estearato de sorbitano. Aditivos a la fase acuosa son, entre

otros, agentes mantenedores de la humedad, tales como polialcoholes, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sorbita y/o polietilenglicol, así como agentes de conservación, odorantes, etc.

5 Los ungüentos grasos están libres de agua y contienen como base especialmente hidrocarburos, por ejemplo, parafina, vaselina y/o parafinas líquidas, además, grasa natural o parcialmente sintética, por ejemplo, triglicérido de ácido graso de coco, o, preferentemente, aceites endurecidos, por ejemplo, aceite  
10 de cacahuete o de ricino, además éster parcial del ácido graso de la glicerina, por ejemplo, mono- y di-estearato glicerínico, así como, por ejemplo, los alcoholes grasos incrementadores de la capacidad receptora de agua, mencionados en relación con los ungüentos, emulsionantes y/o aditivos.

15 Las pastas son cremas y ungüentos con componentes pulverulentos absorbentes de la secreción, tales como óxidos de metal, por ejemplo, óxido de titanio u óxido de zinc, además, talco y/o silicatos de aluminio, que tienen el cometido de ligar la humedad o secreciones existentes.

20 Las espumas se administran desde recipientes a presión y son emulsiones aceite-en-agua líquidas presentes en forma de aerosol, pudiéndose emplear hidrocarburos halogenados, tales como clorofluor-alcano inferiores, por ejemplo, diclorodifluorometano y diclorotetraflúoretano como agentes propulsores. Como fase oleaginosa se emplean, entre otros, hidrocarburos, por  
25 ejemplo, aceite de parafina, alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico, éster de ácido graso, por ejemplo, miristato isopropílico, y/o otras ceras. Como emulsionantes se emplean, entre otros, mezclas de aquéllos con propiedades principalmente hidrófilas, tales como éster de ácido graso de polioxietilensorbitano (Tweens), y aquéllos con propiedades principalmente  
30

lipófilas, tales como éster de ácido graso de sorbitano (Spans). A esto se les agregan los aditivos usuales, tales como agentes de conservación, etc.

5 Las tinturas y soluciones presentan en la mayoría de los casos una base acuoso-etanólica, que, entre otros, puede contener polialcoholes, por ejemplo, glicerina, glicoles y/o polietilenglicol como agente retenedor de la humedad para reducir la evaporación, y sustancias engrasadoras, tales como éster de ácido graso con polietilenglicoles inferiores, es decir,  
10 sustancias lipófilas, solubles en mezcla acuosa, como restitución de las sustancias grasas extraídas de la piel con el etanol, y, en caso dado, ulteriores agentes auxiliares y aditivos.

La obtención de los preparados farmacéuticos de aplicación topical se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo,  
15 por disolución o suspensión de la sustancia activa en la base, o en una parte de la misma, si es necesario. En la administración de la sustancia activa como solución se disuelve éste por regla general antes de la emulsión en una de las dos fases; en la elaboración como suspensión se mezclará éste después de la emulsión  
20 con una parte de la base y después se agregará al resto de la formulación.

Además de los preparados farmacéuticos de administración topical entran también en consideración preparados para la administración enteral, por ejemplo, oral, así como parenteral a seres de sangre caliente. Estos pueden contener la sustancia activa sola o junto con un excipiente farmacéuticamente aplicable. Estos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 0,01 % hasta un 10 % de la sustancia activa, y son preparados en formas de unidades de dosificación, tales como  
30 grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas. Estas se

preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización.

5 La dosificación de la sustancia activa depende de las especies de los seres de sangre caliente, de la edad y del estado individual así como de la forma de aplicación.

10 La presente invención se refiere asimismo al empleo de los nuevos compuestos de fórmula I y de las sales de tales compuestos con propiedades formadoras de sal preferentemente para el tratamiento de inflamaciones, en primer lugar como glucocorticoides antiinflamatorios de aplicación local, generalmente en forma de preparados farmacéuticos, especialmente en forma de preparados farmacéuticos de aplicación topical.

15 Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita; sin embargo, no limitan ésta en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

20 Una solución de 2,97 g de 2-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato en 60 cc de piridina se mezcla a -10° bajo agitación gota a gota con 2,23 cc de cloruro de ácido metanosulfónico y después se deja reposar aún durante 21 horas a temperaturas ambiente. La mezcla de reacción se vierte a continuación sobre 1,5 l de agua de hielo y se agita durante 20 minutos. El precipitado obtenido se separa por succión, se lava con agua, se recoge en 25 cloruro metilénico, la solución se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El 21-mesilato así obtenido es prácticamente puro según el cromatograma de capa delgada. Se disuelve sin ulterior purificación directamente en 75 cc de dimetilformamida

y después de agregar 11,25 g de cloruro de litio se agita durante 3 horas bajo nitrógeno a 100°C, se enfría y se vierte sobre 1,5 litros de agua de hielo. El producto precipitado se separa por succión, se lava con agua y se disuelve en cloruro metilénico, la solución se lava con agua, se seca y evapora en vacío. El producto en bruto obtenido se cromatografía en 40 veces su cantidad en peso de gel de sílice (columna de etapas). Las fracciones eluidas con mezcla de tolueno-éster acético (95:5) dan, recristalizadas en cloruro metilénico/éter, el 2,21-dicloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato puro, que funde bajo descomposición a 242°. De las fracciones eluidas a continuación con mezcla de tolueno-éster acético (92:8) se recuperan unos 1,3 g de 21-mesilato sin variar (2-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato-21-mesilato).

El 17-monopropionato a emplear como producto de partida se obtiene como sigue:

Una solución de 3,0 g de 2-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona en 15 cc de tetrahidrofurano absoluto se mezcla con 3,6 cc de ortopropionato de trietilo y 100 mg de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se le agregan a la solución de reacción 1,2 cc de piridina, se vierte sobre agua de hielo, se extrae dos veces, cada una con 400 cc de éster acético, las soluciones orgánicas se lavan 5 veces, cada una con 100 cc de solución saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El 17,21-etil-ortopropionato en bruto obtenido se disuelve en 150 cc de etanol y la solución se agita, después de agregar 1,1 g de ácido oxálico en 9 cc de agua, durante 1 hora a 55°. El disolvente se separa parcialmente (100 cc) por destilación en vacío a la trompa de agua (a unos

40° de temperatura del baño), se agregan 450 cc de éster acético, la solución orgánica se lava consecutivamente con solución de hidrógenocarbonato sódico saturado y cloruro sódico, y las aguas de lavado se extraen ulteriormente con éster acético.

5 Los extractos reunidos se secan con sulfato sódico y se evaporan en vacío. El 2-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato en bruto así obtenido es prácticamente unitario según el cromatograma de capa delgada y se puede emplear directamente, sin purificación adicional, para la transformación de arriba al correspondiente  
10 compuesto 21-cloro.

#### Ejemplo 2

En la forma descrita en el ejemplo 1 se hace reaccionar 1,0 g de 2,9 -dicloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -  
15 metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato con cloruro de ácido metanosulfónico en piridina. El 21-mesilato formado se disuelve en 21 cc de dimetilformamida y después de agregar 3,9 g de cloruro de litio se agita durante 3 horas bajo nitrógeno a 100°. La mezcla enfriada se vierte sobre agua de hielo,  
20 el precipitado se lava con agua, se recoge en cloruro metilénico, se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El producto en bruto obtenido se disuelve en tolueno y se cromatografía en 50 veces su cantidad en peso de gel de sílice. Las fracciones eluidas con mezcla de tolueno-éster acético (95:5) suministran después de disolver y precipitar en cloruro metilénico/  
25 éter el 2,9 $\alpha$ -21-tricloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-17-propionato, puro, que funde a 260-262°. De las siguientes fracciones se recupera 21-mesilato invariado.

El producto de partida se puede obtener como sigue:  
30 Una solución de 2-cloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -

metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetato en 210 cc de dimetil-  
formamida se enfría a  $-15^{\circ}$  hasta  $-20^{\circ}$  y se mezcla gota a gota,  
a una temperatura de  $-10$  a  $-15^{\circ}$  bajo agitación en el transcurso  
de unos 15 minutos con 22 cc de una solución preparada de 3 g  
5 de dióxido de azufre y 90,4 g de cloruro mesílico (cloruro de  
ácido metanosulfónico). Se sigue agitando la mezcla a la misma  
temperatura aún durante otros 20 minutos, después se gotea cui-  
dadosamente agua (especialmente al principio), manteniéndose la  
temperatura entre 0 y  $-5^{\circ}$ . Se vierte la mezcla en 1500 cc de  
10 agua y se agita durante 30 minutos. Después de este tiempo se  
separa por succión y se lava con agua. El producto separado por  
succión se disuelve entonces en 700 cc de metanol hirviendo  
y bajo calor de ebullición se mezcla con 210 cc de agua, con lo  
que se precipita una pulpa cristalina. Después de enfriar a  $0^{\circ}$   
15 se separan los cristales por succión, se lava con metanol-agua  
(1:1) y se seca en el armario secador; se obtiene así el 2-cloro-  
6 $\alpha$ -flúor-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-  
dion-21-acetato, que funde a  $130-148^{\circ}$ .

34,57 g de este compuesto se recubren en un matraz de  
20 2000 cc de capacidad con 700 cc de t-butanol y bajo nitrógeno y  
agitación se mezcla con 35 cc de una solución al 10 % de ácido  
perclórico y finalmente con 10 cc de hipoclorito de t-butilo.  
Después de seguir agitando durante 2 horas se ha disuelto total-  
mente el esteroide, después de 5 horas se precipita, sin embar-  
25 go, de nuevo un material cristalino. Se agregan entonces 360 cc  
de agua, se sigue agitando aún y después se separa por succión.  
El producto de succión se lava primeramente con 200 cc de meta-  
nol-agua (1:1), después a fondo con agua y se seca en vacío.  
El producto secado se disuelve a continuación en acetona y bajo  
30 calor se trata con carbón animal. La solución filtrada se mez-  
cla entonces con tolueno y la acetona se separa por evaporación

en vacío, los cristales precipitados se separan por succión, se lavan con tolueno y se secan en el secador de vacío, con lo que resulta el 2,9 -dicloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetato, que funde a 124°.

5 Espectro de absorción UV:  $\lambda$  max 249 nm ( $\epsilon$  = 12952).

Una solución de 10 g del 21-acetato arriba mencionado en 250 cc de metanol se enfría bajo nitrógeno a 0° y en el transcurso de 15 minutos se gotea a 0° una solución preparada de 5 g de carbonato potásico, 70 cc de agua y 70 cc de metanol y liberada de oxígeno conduciendo nitrógeno a través. La mezcla se sigue agitando aún durante 45 minutos a 0°. Después se mezcla la solución con 10 cc de ácido acético al 50 % hasta la reacción ligeramente ácida, el metanol se evapora totalmente en vacío, la suspensión obtenida se separa por succión y el producto succionado se lava con agua y se separa entonces exactamente por succión. El residuo se disuelve en acetona, se evapora en vacío y se seca hasta tener constancia en el peso. Después se cristaliza en acetona-tolueno y se obtiene así la 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona pura del p.f. 240-250° (bajo descomposición).

Una solución de 11,92 g de este compuesto en 50 cc de tetrahidrofurano se mezcla a 20° con 12 cc de ortopropionato de trietilo y 500 mg de ácido p-toluenosulfónico y se deja reposar durante 1 hora a 20°. Después se agregan 4 cc de piridina, se concentra ligeramente en vacío y el producto de reacción se recoge en éster acético. El extracto éster acético se lava 5 veces con agua, se seca y evapora. El residuo se disuelve entonces en unos 150 cc de cloruro metilénico, se agrega isopropiléter recién destilado y se concentra algo por evaporación. Al enfriar se separa el etil-17 $\alpha$ ,21-ortopropionato de la 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dio-

na, que se separa por succión, se lava con isopropiléter y se seca, p.f. 223-237<sup>o</sup> (bajo descomposición).

5 Una solución de 5 g del etil-17,21-ortopropionato así obtenido en 220 cc de metanol se mezcla con una solución de 1,4 g de ácido oxálico (dihidrato) en 12 cc de agua y bajo agitación se calienta a 50<sup>o</sup>, con lo que después de 5 minutos se forma una solución clara. Después de 1 hora se agrega agua, se concentra en vacío, se extrae con 500 cc de éster acético, el extracto se 10 lava 2 veces con 100 cc de hidrógenocarbonato potásico 2-n y hielo y 3 veces con agua, se seca y evapora. El residuo se disuelve en acetona, se mezcla con tolueno y la mezcla se calienta de manera que la acetona se separe por destilación. Al enfriar se obtiene el 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato del p.f. 251-255<sup>o</sup> 15 (bajo descomposición).

### Ejemplo 3

En forma análoga al ejemplo 2, pero partiendo de 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerianato (que se obtiene según el procedimiento para la obtención de los productos de partida en el 20 ejemplo 2, pero utilizando ortovalerianato de trietilo) se prepara el 2,9 $\alpha$ ,21-tricloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerianato.

### Ejemplo 4

25 Una solución de 1,0 g de 2-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato-21-mesilato en bruto (obtenido como indicado en el ejemplo 1) se agita en 10 cc de dimetilformamida con 5,0 g de bromuro de litio bajo nitrógeno durante 12 horas a 100<sup>o</sup> y a continuación

durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo, se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico 2-n y se agita durante 30 minutos. La sustancia precipitada se separa por filtración, se lava con agua, se recoge en cloroformo, la solución se seca y evapora en vacío. El producto en bruto obtenido se separa por cromatografía de capa delgada preparativa en el sistema tolueno-éster acético (65:35). La zona de traslación más rápida suministra el 21-bromo-2-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato, que, después de recrystalizar en cloruro metilénico/éter funde a 236<sup>o</sup> bajo descomposición. Como producto secundario se obtiene el 2-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-propionato de la zona de traslación más lenta.

15 Ejemplo 5

Una solución de 6,0 g de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato-21-metanosulfonato en 150 cc de dimetilformamida se mezcla con 18 g de cloruro de litio seco y se agita durante 16 horas a 100<sup>o</sup> bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla enfriada se vierte sobre agua de hielo; el precipitado formado se separa por filtración, se lava bien con agua y se disuelve en cloroformo. La solución orgánica se evapora después de secar bajo vacío a la trompa de agua y el residuo se separa por cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice con una mezcla 50:50 de tolueno y acetato de etilo como fase líquida. Mediante lavado de la zona principal con acetato de etilo se obtiene el 21-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato, que, después de recrystalizar en una mezcla de cloroformo, metanol y dietiléter funde a 268<sup>o</sup>

(descomposición).

En forma análoga, pero partiendo del correspondiente 17-acetato-21-metanosulfonato o bien 17-valerianato-21-metanosulfonato se obtiene el 21-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetato, p.f. 269-271 $^{\circ}$ , y 21-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerianato, p.f. 244-245 $^{\circ}$ .

El 21-metanosulfonato del 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetato, -17-propionato o bien -17-valerianato empleado como producto de partida se obtiene por esterificación del grupo 21-hidroxi en el correspondiente 17-éster de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,0-pregna-dien-3,20-diona por tratamiento con cloruro de ácido metanosulfónico en presencia de piridina a temperatura ambiente.

#### Ejemplo 6

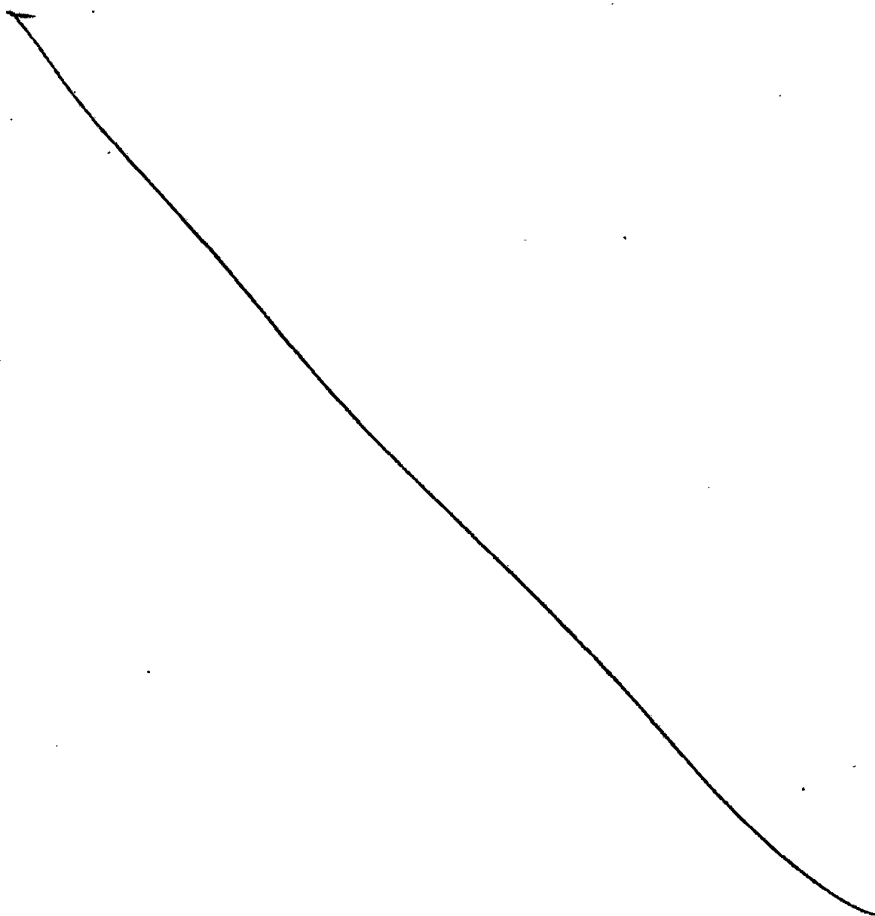
Un ungüento, conteniendo un 0,1 % de 2,21-dicloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato se puede preparar de la siguiente manera:

#### 20 Composición

2,21-dicloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato	0,1 %
Vaselina	45,0 %
Aceite de parafina	19,6 %
25 Alcohol cetílico	5,0 %
Cera de abejas	5,0 %
Sesquioleato de sorbitano	5,0 %
p-hidroxibenzoato	0,2 %
Odorante	0,1 %
30 Agua	20,0 %

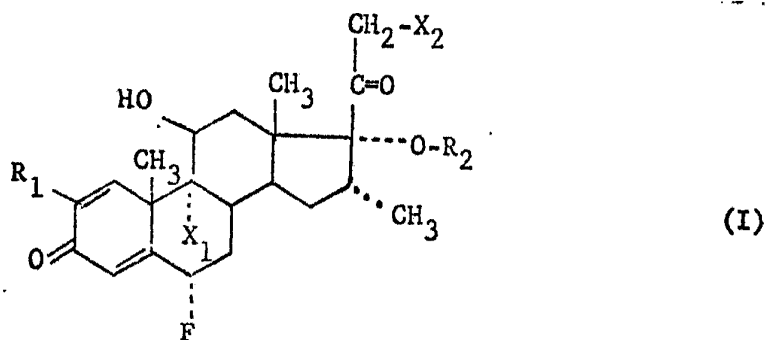
Las sustancias sólidas y los emulsionantes se funden conjuntamente. El agente de conservación se disuelve en agua y la solución se emulsiona en la fusión grasa a temperatura más alta. Después de enfriar se incorpora en la emulsión una suspensión de la sustancia activa en una parte de la fusión grasa y a continuación se agrega el odorante.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

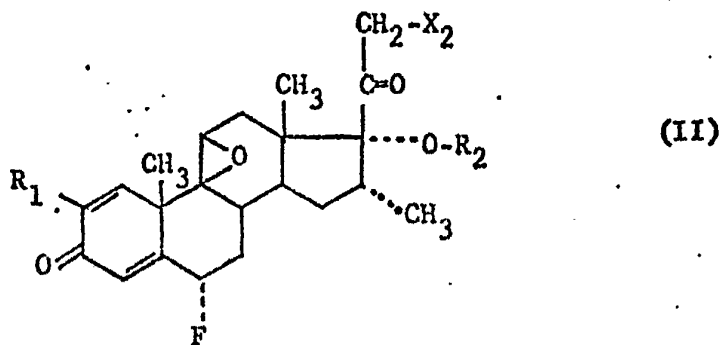


REIVINDICACIONES

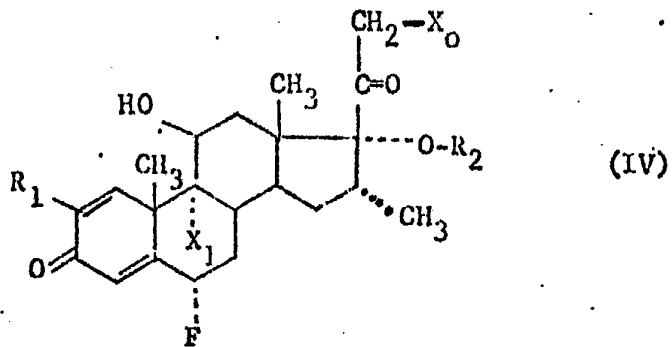
5 1.- Procedimiento para la obtención de polihalógeno-  
esteroides, concretamente de compuestos 9 $\alpha$ ,21-dihalógeno-11 $\beta$ ,  
17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona  
de fórmula



10 donde X<sub>1</sub> significa cloro o flúor, X<sub>2</sub> significa bromo o cloro,  
R<sub>1</sub> significa hidrógeno o cloro y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o el  
resto acilo Ac de un ácido carboxílico, o las sales de tales  
compuestos con propiedades formadoras de sal, caracterizado por  
que un compuesto de fórmula

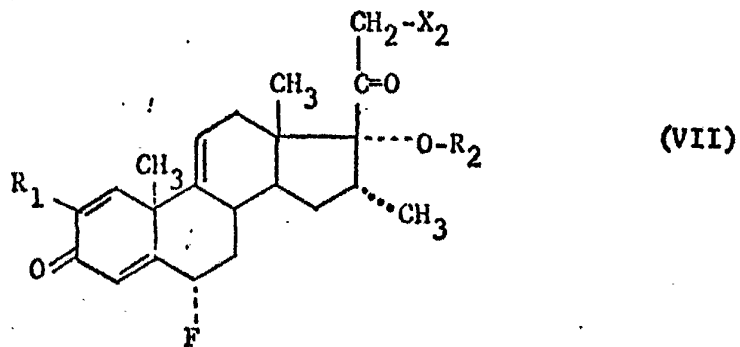


se trata con un hidrógeno halogenado de fórmula H-X<sub>1</sub> (III),  
o en un compuesto de fórmula general

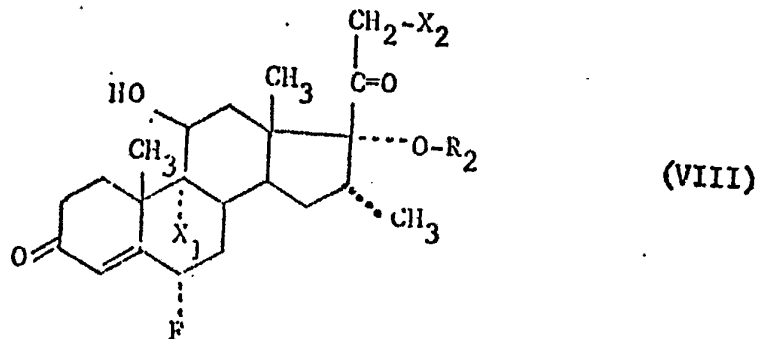


donde  $X_0$  significa un grupo transformable en el átomo de halógeno  $X_2$ , el grupo  $X_0$  se transforma en el átomo de halógeno  $X_2$  o en el doble enlace 9,11 de un compuesto de fórmula

5



se adiciona ácido subclórico, o en un compuesto de fórmula



se introduce el enlace doble 1,2 y, si se desea, un compuesto de fórmula I, obtenible según el presente procedimiento, se transforma en otro compuesto de fórmula I y/o, si se desea,

10

un compuesto de fórmula I obtenible según el presente procedimiento con propiedades formadoras de sal se transforma en una sal y/o una sal obtenible según el presente procedimiento de un compuesto de fórmula I formador de sal se transforma en el  
5 compuesto libre de fórmula I o en otra sal.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible como producto intermedio en cualquier etapa y se realizan las etapas que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción y/o se emplea en forma de uno de sus derivados.

15 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque un compuesto de fórmula II, donde  $R_1$  significa cloro,  $R_2$  significa el resto acilo Ac de un ácido carboxílico y  $X_2$  significa bromo o cloro, se trata con hidrógeno halogenado de fórmula  $H-X_1$ , donde  $X_1$  significa cloro o flúor, o con un medio cededor de hidrógeno halogenado  $H-X_1$ .

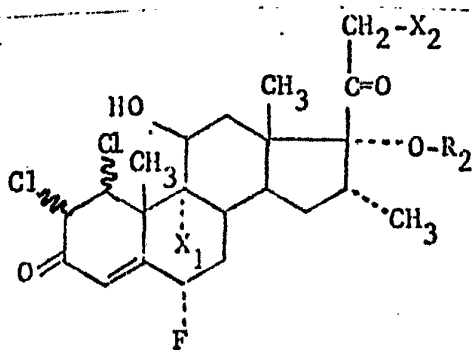
20 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque en un compuesto de fórmula IV, donde  $R_1$  significa cloro,  $R_2$  significa el resto acilo Ac de un ácido carboxílico y  $X_1$  significa cloro o flúor, y donde  $X_0$  es el grupo  $-O-R_a$ , donde  $R_a$  significa el resto acilo de un ácido sulfónico orgánico, el grupo sulfoniloxi  $-O-R_a$  se intercambia por  
25 bromo o cloro.

30 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque un compuesto de fórmula VII, donde  $R_1$  significa cloro,  $R_2$  significa el resto acilo Ac de un ácido carboxílico y  $X_2$  significa bromo o cloro, se trata con ácido

subclórico o un medio cededor de ácido subclórico.

5 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque un compuesto de fórmula I, donde  $R_1$  significa cloro,  $R_2$  significa hidrógeno,  $X_1$  significa cloro o flúor y  $X_2$  significa bromo o cloro, se esterifica con un ácido carboxílico de fórmula  $AcOH$  o con un derivado reactivo del mismo, en caso dado bajo protección transitoria del grupo  $11\beta$  - hidroxilo.

10 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque de un compuesto de fórmula



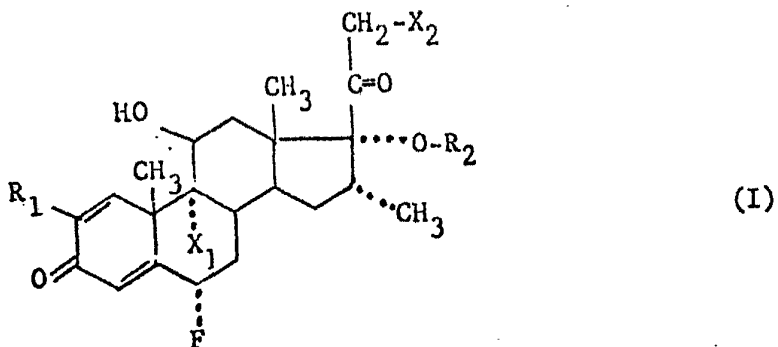
15 donde  $R_2$  significa el resto acilo  $Ac$  de un ácido carboxílico,  $X_1$  significa cloro o flúor y  $X_2$  significa bromo o cloro, y donde el grupo  $11$ -hidroxilo se encuentra en caso dado en una forma protegida, se disocia hidrógeno clorado y se retira el grupo protector del  $11$ -hidroxilo en caso dado existente.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque se trabaja bajo protección transitoria del grupo  $11\beta$ -hidroxilo por transformación en el trifluoroacetato.

20 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-9, caracterizado porque los  $17$ -hemiésteres de ácidos dicarboxílicos con grupos carboxilo libres y sus sales se transforman entre sí o los  $17$ -aminoésteres y sus sales de adición de ácido

se transforman entre sí.

11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan los compuestos de 9 $\alpha$ ,21-dihalógeno-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona de fórmula



donde X<sub>1</sub> significa cloro o flúor, X<sub>2</sub> significa bromo o cloro, R<sub>1</sub> significa hidrógeno o cloro y R<sub>2</sub> significa hidrógeno o el resto acilo Ac de un ácido carboxílico.

12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 11, donde X<sub>1</sub> significa flúor o cloro, X<sub>2</sub> significa cloro y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan hidrógeno.

13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 11, donde X<sub>1</sub> significa flúor o cloro, X<sub>2</sub> significa cloro, R<sub>1</sub> significa hidrógeno y R<sub>2</sub> significa alcohol inferior.

14.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 11, donde X<sub>1</sub> significa flúor o cloro, X<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> significan cloro y R<sub>2</sub> significa hidrógeno.

5 15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I según la reivindicación 11, donde  $X_1$  significa flúor o cloro,  $X_2$  significa bromo o cloro,  $R_1$  significa cloro y  $R_2$  significa el resto acilo de un ácido carboxílico.

10 16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I según la reivindicación 11, donde  $X_1$  significa flúor o cloro,  $X_2$  y  $R_1$  significan cloro y  $R_2$  significa alcanóilo inferior con 2-7 átomos de carbono.

17.- Procedimiento según la reivindicación 1-10, caracterizado porque se prepara el 2,21-dicloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato.

15 18.- Procedimiento según la reivindicación 1-10, caracterizado porque se prepara el 2,9 $\alpha$ ,21-tricloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-17-propionato.

20 19.- Procedimiento según la reivindicación 1-10, caracterizado porque se prepara el 2,9 $\alpha$ ,21-tricloro-6 $\alpha$ -flúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerianato.

25 20.- Procedimiento según la reivindicación 1-10, caracterizado porque se prepara el 21-bromo-2-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionato.

21.- Procedimiento según la reivindicación 1-10, caracterizado porque se preparan el 21-cloro-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúor-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetato, -17-propionato y -17-valerianato.

22.- Procedimiento para la obtención de polihalógeno-esteroides, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

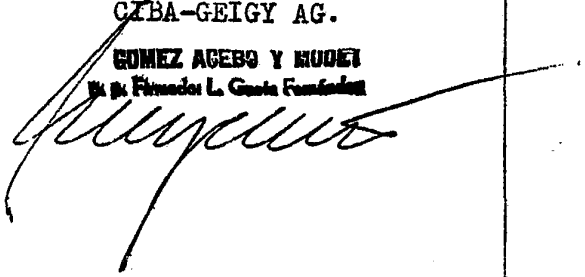
Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 DIC. 1976

Madrid,

CFBA-GEIGY AG.

GOMEZ ACEBO Y NUÑEZ  
S. A. Filiales L. Geigy Farmacias

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name of the company.