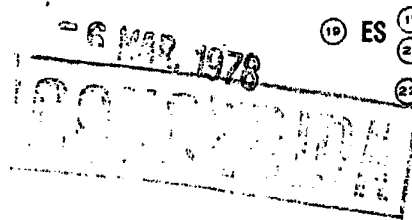




ESPAÑA



10 ES	11 NUMERO 455.933	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 15 Febrero 1.977	

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
8928/74	27-2-1.974	Gran Bretaña
29984/74	5-7-1.974	Gran Bretaña
32945/74	25-7-1.974	Gran Bretaña
45982/74	19-11-1.974	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 435.067
------------------------	---	---

54 TITULO DE LA INVENCION  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES"  
(Solicitud divisional de la 435.067, de acuerdo con el artículo 4º, Sección Ge, 1) del Convenio para la Protección de la Propiedad Industrial (Convención General de París). Texto vigente revisado en Estocolmo en 14 de Julio de 1.967).

71 SOLICITANTE (S)  
PIERREL, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Via Turati, 30 - MILAN - ITALIA -

72 INVENTOR (ES)  
1) Mario RIVA De nacionalidad italiana. Han cedido sus derechos a la solicitante.  
2) Luciano TOSCANO

73 TITULAR (ES)  
La misma solicitante.

74 REPRESENTANTE  
D. Pablo Agudo Obregón

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTEROIDES".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos esteroides que tienen buena actividad-inflamatoria.

5 Se conocen muchos esteroides que tienen actividad anti-inflamatoria cuando se administran tópica y/o sistémicamente, y alguno de ellos tiene una actividad anti-inflamatoria bastante satisfactoria. Desgraciadamente, todos ellos tienden a producir efectos colaterales indeseables. Por ejemplo, pueden alterar el equilibrio mineral en el sujeto al que se administran, reduciendo el equilibrio del potasio y/o del sodio, y pueden afectar negativamente a la función de las glándulas suprarrenales.

10

En consecuencia, su aplicación deba efectuarse con precaución.

15

Nuestro objeto ha sido el de producir nuevos esteroides que tienen una actividad anti-inflamatoria muy buena, preferentemente superior a la mayoría de todos los esteroides conocidos, y que tienen efectos colaterales muy bajos o carecen en absoluto de ellos, preferentemente cuando se miden en términos absolutos pero, en particular, cuando se mi

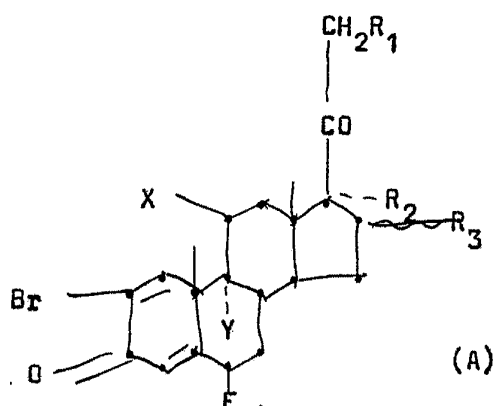
20

den como la proporción terapéutica, es decir, la proporción de la dosis activa que se necesita para obtener la actividad anti-inflamatoria en relación con la dosis mínima en que se incurra en los efectos indeseados.

25 Hemos encontrado ahora que las 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-pregna-1,4-dieno-3,20-dionas tienen una fuerte actividad anti-inflamatoria y al mismo tiempo evitan totalmente o al menos disminuyen los efectos colaterales indeseables de compuestos esteroides conocidos. Los nuevos compuestos preferidos de la invención tienen la fórmula general,

30

35



40

en la que X = OH

Y representa Br, Cl, F;

R<sub>1</sub> representa OQ;

R<sub>2</sub> representa OQ;

R<sub>3</sub> representa H,  $\alpha$ -OQ,  $\alpha$ -,  $\beta$ -CH<sub>3</sub> y

45

los radicales Q, que pueden ser iguales o diferentes, se

seleccionan entre el H y los radicales acilo, e los grupos  
OQ en las posiciones 16 o 17 ó en las posiciones 17 y 21  
pueden formar juntos un acetal cíclico, un acetal cíclico o  
un alquil-ortoéster cíclico, y las sales o ésteres farmacéu  
50 ticamente aceptables con dichos compuestos en los que al me  
nos un radical Q es un radical de ácido policarboxílico o  
un radical de ácido inorgánico. Las sales son preferente-  
mente solubles en agua y se prefiere con un metal alcalino,  
por ejemplo sodio o potasio. Los ésteres son preferentemen  
55 te con un grupo alifático, arilo, arilalifático o cicloali-  
fático. El grupo OQ de R1 puede ser también un alquil-ortoés-  
ter.

Entre los valores típicos de radicales alifáticos  
apropiados como radical esterificante en un grupo acilo  
60 dicarboxílico se encuentran el alquilo, conteniendo preferen-  
temente hasta 7 átomos de carbono, y el alquenilo. Particu-  
larmente preferido es el alquilo que contiene hasta 4 átomos  
de carbono, especialmente el metilo, etilo y propilo.  
Entre los radicales cicloalifáticos típicos se encuentran  
65 los radicales cicloalquilo que contienen de 5 a 8 átomos de  
carbono, por ejemplo el ciclopentilo y el ciclohexilo. Entre  
los radicales arilalifáticos típicos se encuentran los radi-  
cales de fenil-alquilo, por ejemplo cuando el alquilo es co-  
mo se ha descrito anteriormente, por ejemplo bencilo. Los  
70 radicales arilos típicos son los que contienen un arilo

fenilo, como por ejemplo fenilo no sustituido.

Cuando Q es acilo, siendo pues OQ un radical éster Q puede ser el radical de un ácido inorgánico, como por ejemplo ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico, por ejemplo un ácido sulfónico o un ácido carboxílico, 75 incluyendo los ácidos alifático, alicíclico, aromático, arilalifático y carboxílico heterocíclico, incluyendo los ácidos carboxílicos tales como los ácidos tiocarboxílicos y los ácidos amino-carboxílicos. Entre los ácidos carboxílicos preferidos se encuentran el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido cloroacético, el ácido trifluoroacético, el 80 ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido valérico, el ácido trimetilacético, el ácido dietilacético, el ácido caproico, el ácido crotonico, el ácido enántico, el ácido caprílico, el ácido cáprico, el ácido palmítico, el ácido 85 undecánico, el ácido undecilénico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido pimélico el ácido tartárico, el ácido maleico, el ácido láctico, el ácido carbámico, la glicina, los ácidos alcoxi-carboxílicos, el ácido hexahidrogenbenzoico, los ácidos ciclopentilpropiónicos, 90 el ácido ciclohexilacético, los ácidos ciclohexilbutíricos, el ácido benzoico, el ácido ftálico, el ácido fenilacético, los ácidos fenilpropiónicos, el ácido furano-2-carboxílico, el ácido nicotínico y el ácido isonicotínico. Entre los 95 ácidos sulfónicos preferidos se encuentran el ácido metansul

fónico y el ácido toluensulfónico.

Entre los radicales acilos particularmente preferidos se encuentran los derivados del ácido acético, el ácido trimetilacético y el ácido propiónico, el ácido  $\alpha$ -fenilpropiónico, el ácido  $\beta$ -fenilpropiónico, el ácido valérico y los ácidos dicarboxílicos, por ejemplo el ácido succínico.

Se prefiere a menudo que en  $R_1$ , Q sea un grupo acilo tal como se ha descrito anteriormente, particularmente los grupos acilo carboxílicos anteriormente descritos, ya que los ésteres-21 tienen una actividad biológica particularmente buena. A menudo se prefiere que cuando X representa OQ, Q sea hidrógeno.

En las posiciones 16, 17 ó 17, 21 pueden formarse cualesquiera cetales cíclicos o acetales cíclicos, pero son preferentemente acetonidas o derivados del 17, 21 - metilendioxi. Entre los ortoésteres cíclicos adecuados que pueden formarse en estas posiciones se incluyen el 17,21 metilortoacetato, el 17,21 etilortopropionato, el 17,21 metilortobenzoato y el 17,21 metilortovalerato.

Una clase preferida de compuestos de la invención son aquellos en los que  $R_3$  representa H ó OQ, especialmente OH. Otra clase preferida de compuestos de la invención son aquellos en los que  $R_3$  representa  $\beta$ -metilo, más preferentemente metilo.

Con frecuencia se prefiere que Y sea halógeno.

X puede ser también halógeno y por lo tanto algunos compues  
tos preferidos de la invención tienen tanto X como Y repre  
sentado halógeno, por lo general representando ambos cloro  
o ambos bromo, No obstante, se prefiere generalmente que  
125 Y represente halógeno y X represente OH, preferentemente  
OH. Los valores preferidos de Y son el bromo y, especial  
mente, el fluor. Así, los compuestos de la invención parti  
cularmente preferidos son compuestos 9- $\alpha$ -halo (especialmen  
te fluor) 11- $\beta$ -hidroxi.

130 Evidentemente es algo ya conocido la obtención  
de compuestos de prena-1,4-dieno-3,20-diona. También se co  
noce la producción de unos pocos 2-bromo esteroides. Además,  
es sabido de todos los procedimientos de obtención de los  
6- $\beta$ fluor esteroides. Ha habido algunas referencias en la  
135 literatura sobre la producción de 6- $\beta$ -fluor esteroides,  
pero parece que en la técnica se ha considerado generalmen  
te que los 6- $\beta$ -fluor esteroides son farmacéuticamente infe  
riores a los 6- $\alpha$ -fluor esteroides. La combinación de  
2-bromo con 6- $\beta$ -fluor en las prena-1,4-dieno-3,20-dionas  
140 parece ser nueva y proporciona una buena actividad anti-infla  
matoria con muy pocos o mínimos efectos colaterales como  
se ha dicho anteriormente.

Los nuevos compuestos de la invención tienen bue  
na actividad anti-inflamatoria. Esta actividad puede demos  
145 trarse por los procedimientos convencionales de la adminis

tración, por ejemplo tópica y sistémicamente. Algunos compuestos proporcionan mejores resultados tópicamente mientras que otros los proporcionan sistémicamente, por ejemplo cuando se ingieren oralmente, que es la forma preferida. Debido a la fuerte actividad poseida por los compuestos preferidos de la invención, pueden utilizarse dosis inferiores, que son útiles con esteroides anti-inflamatorios conocidos; incluso a las dosis convencionales los compuestos preferidos de la invención tienen efectos colaterales muy inferiores, y generalmente carecen de ellos, en comparación con los esteroides anti-inflamatorios conocidos.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones inflamatorias, por ejemplo en el tratamiento de las condiciones inflamatorias de la piel, los ojos y los oídos de los humanos y de los animales domésticos más valiosos, así como en las dermatitis por contacto y otras reacciones alérgicas, poseyendo al mismo tiempo valiosas propiedades contra el reuma artrítico.

Las composiciones terapéuticas de la invención comprenden un compuesto de la invención junto con un vehículo líquido o sólido farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse cualquier concentración terapéuticamente aceptable y efectiva del compuesto., Puede prepararse cualquier composición apropiada, según la forma de administración

escogida. Entre las composiciones apropiadas se incluyen las píldoras, tabletas, cápsulas, soluciones, jarabes o elixires para uso oral, formas líquidas de los tipos utilizados para preparar composiciones inyectables de las hormonas corticoesteroides naturales y sintéticas, y composiciones tópicas, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas y lociones.

Las composiciones pueden incluir también antibióticos de acción conjunta, germicidas u otros materiales, formando combinaciones ventajosas con ellos.

La actividad anti-inflamatoria local ha sido evaluada en ratas por la prueba del granuloma inducido por la bola de algodón, aplicando directamente el compuesto a la bola.

Todos los nuevos compuestos de la presente invención muestran una notable actividad anti-inflamatoria sin efectos laterales indeseables en el timo ni en el aumento del peso corporal incluso a concentraciones muy elevadas (40 microgramos/bola).

Los compuestos más activos inhiben el granuloma inducido por la bola de algodón a dosis tan mínimas como la de 0,002 - 0,1 microgramos/bola mientras la Fluccinolona-16,17-acetonida tiene el mismo efecto a una dosis de 0,5 - 2 microgramos/bola. Otros compuestos de la presente invención son activos a dosis que varían de 0,1 a 2 micro-

gramos/bola mientras que el 17-valerato de Betametasona es activo a una dosis de 5 - 20 microgramos/bola. Algunos otros compuestos de la presente invención muestran actividad a dosis superiores a 2 microgramos/bola. El acetato de Hidrocortisona muestra esta misma actividad a unos 100 - 200 microgramos/bola.

La actividad anti-inflamatoria sistémica ha sido evaluada en ratas por la prueba del granuloma inducido por la bola de algodón, administrando los compuestos oralmente durante 8 días. Los compuestos más activos muestran actividad a dosis que varían de 0,01 a 0,1 mg/kg de peso corporal. En las mismas condiciones experimentales, la Betametasona (alcohol o fosfato) muestra actividad a dosis de aproximadamente 0,05 - 0,1 mg/kg de peso corporal mientras que el acetato de Hidrocortisona y la Metilprednisolona son activos a dosis que varían de 10 a 50 mg/kg de peso corporal. En esta prueba, la mayoría de los compuestos de la presente invención no muestran ninguna acción inhibitoria en el peso de las glándulas suprarrenales y una actividad tímofítica o reductora del peso corporal inferior a la que muestran los esteroides más activos entre los conocidos.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse por diversos procesos entre los que se incluyen los siguientes:

1. Compuestos en los que  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido

225 anteriormente,  $R_3$  es hidrógeno o  $\alpha$ - o  $\beta$ -metilo o  $\alpha$ -OQ (preferentemente OH), X es OQ (preferentemente OH) e Y es Br, pueden obtenerse disolviendo el compuesto 9,11-insaturado correspondiente en un disolvente de cloruro de metileno, alcohol butílico terciario, dioxano, tetrahydrofurano, alcohol amílico terciario o similares, haciéndolo reaccionar a la temperatura ambiente con un agente liberador de ácido hipobromoso, entre los que se incluyen la N-bromoacetamida, la N-bromosuccinimida, la 1,3-dibromo-230 mo-5,5-dimetil-hidantoina o similares, en presencia de un ácido como el ácido perclórico, el ácido sulfúrico diluido y similares. Normalmente la brozación se realiza a la temperatura ambiente entre 15 y 30°C. El período de reacción puede variar de unos 5 minutos a una hora.

235 Una vez terminada la reacción deseada, el ácido hipobromoso sobrante se destruye con la adición de sulfitos o hidrosulfitos, empleándose normalmente el sulfito sódico. El compuesto resultante puede aislarse de la mezcla de reacción añadiendo un exceso de agua y extrayendo 240 el producto con disolventes orgánicos o recuperando el compuesto precipitado por filtración.

2. Compuestos en los que  $R_1$  y  $R_3$  son como se ha definido anteriormente,  $R_3$  es hidrógeno o  $\beta$  o  $\alpha$ -metilo o  $\alpha$  OQ (preferentemente OH), X es OQ, preferentemente OH, e Y es halógeno (preferentemente F y Cl), pueden obtenerse haciendo 245

reaccionar el 9,11-epóxido correspondiente (por ejemplo  
preparado por deshidrobromación con una solución de carbo-  
nato alcalino del compuesto 9-brom-11-hidroxi preparado  
según se ha descrito anteriormente) con haluro de hidróg-  
no, concretamente HF o HCl. Este último puede generarse  
250 in situ, pero es preferible que se introduzca como solu-  
ción acuosa. El esteroide se disuelve primero en un disol-  
vente orgánico como el tetrahidrofuran, el cloruro de me-  
tileno y similares. La reacción de halogenación tiene lu-  
gar a la temperatura ambiente, pero se prefiere que se  
255 lleve a cabo a temperaturas inferiores, como por ejemplo  
a 0 o -82°C, con agitación continua. Una vez terminada la  
reacción, la mezcla se vierte en agua y se neutraliza con  
base diluida, como por ejemplo hidróxido de sodio o pota-  
sio diluido, o un bicarbonato como el bicarbonato sódico,  
260 el bicarbonato potásico o similares. La mezcla de reacción  
se extrae entonces de la forma habitual, por ejemplo con  
cloruro de metileno, y el compuesto resultante se recupera  
en forma purificada por recristalización o cromatografía.  
265 3. Compuestos en los que R<sub>1</sub>, X e Y son todos ellos tal co-  
mo se definen para la Fórmula A, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son ambos OH  
pueden obtenerse oxidando el compuesto 16,17 insaturado  
correspondiente. Pueden utilizarse cualesquiera agentes  
oxidantes conocidos para oxidar un enlace doble en un este-  
270 roide para producir un compuesto de hidroxi, como por ejem

275 plo permanganato potásico. La reacción se realiza preferen-  
tamente en una solución orgánica acuosa acidica, como por  
ejemplo ácido acético glacial o ácido fórmico en acetona  
acuosa a una temperatura de -20 a +50°C. La reacción puede  
terminarse añadiendo un agente reductor como por ejemplo  
sulfito sódico.

280 4. Cualquier compuesto de la invención en el que algunos o  
la totalidad de X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> representan OQ donde Q es  
H, pueden obtenerse hidrolizando el compuesto correspon-  
diente cuando Q es acilo. La hidrólisis puede llevarse a  
cabo en condiciones acidicas, por ejemplo en presencia de  
un ácido como el ácido clorhídrico, o en condiciones alcali-  
285 nas, por ejemplo en presencia de un álcali como el hidró-  
xido de sodio o el carbonato sódico, en un disolvente acuo-  
so, orgánico u orgánico acuoso, por ejemplo un alcohol  
inferior, a una temperatura de 0 a 100°C, preferentemente  
bajo reflujo.

Por lo general los acetatos en la posición 11 son muy re-  
sistentes a la hidrolisis.

290 5. Cualquier compuesto de la invención en el que uno o  
más de X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representa OQ, donde Q es un radical  
acilo, puede obtenerse esterificando el compuesto corres-  
pondiente en el que Q representa hidrógeno. La esterifica-  
ción puede realizarse por reacción con el haluro ácido apra-  
295 piado o el anhídrido ácido en piridina u otro disolvente

orgánico adecuado, preferentemente un disolvente básico. La  
reacción se lleva a cabo mejor en disolvente orgánico a tem-  
peraturas de 0 a 100°C, preferentemente bajo reflujo. Este  
proceso se realiza mejor en las posiciones 16 ó 21, permaneciendo por lo general sin cambiar el grupo hidroxilo en  
300 las posiciones 11 y 17, durante la reacción. Las posiciones  
17 y 11 necesitan anhídridos ácidos con ácidos minerales como catalizadores.

Los 17-monoésteres se preparan por una hidrólisis  
305 de ácido mineral u orgánico de 17,21-alkil-ortoésteres cíclicos.

Los 17,21-alkil-ortoésteres cíclicos se preparan  
a partir del 17,21-dihidroxi correspondiente por reacción  
de intercambio con trimetil-ortoésteres en presencia de un  
310 catalizador ácido. Los pasos de ortoesterificación se llevan a cabo a una temperatura variable de 60 a 130°C, y preferentemente alrededor de 100-110°C durante un período de 4-24 horas. Los ortoésteres así obtenidos se hidrolizan entonces con un ácido mineral u orgánico para proporcionar  
315 los 17-monoésteres. Los 16,17-alkil-ortoésteres cíclicos se preparan también a partir de los dioles correspondientes con trimetilortoésteres en presencia de un catalizador ácido. El paso de ortoesterificación se realiza a una temperatura que varía de 20 a 30°C durante un período de 1-2  
320 horas.

6. Compuestos de la invención en los que  $OQ$  en las posiciones 16 y 17 o en las posiciones 17 y 21 representan un acetal cíclico o un cetal cíclico, pueden obtenerse tratando una suspensión o solución de los dioles correspondientes en el aldehído o cetona deseado (o un disolvente orgánico, si el aldehído o cetona es un sólido) con un catalizador ácido (por ejemplo, ácido perclórico, ácido p-toluensulfónico y ácido clorhídrico), neutralizando el ácido y recuperando el acetal o cetal cíclico derivado formado.

La reacción se realiza preferentemente a una temperatura que se encuentra dentro de la gama de 15 a 60°C aproximadamente. Por lo general se completa en un período de 1 a 18 horas.

Los acetales y cetales 17,21-cíclicos se preparan por una reacción de intercambio catalizado de ácido entre los dioles correspondientes y los acetales de alquilo inferior de aldehídos alifáticos, cicloalifáticos o arilalifáticos o cetonas.

La reacción se lleva a cabo mejor en disolvente orgánico a temperaturas de 20 a 100°C, preferentemente bajo reflujo.

El compuesto 16,17 insaturado anteriormente descrito como material de partida para la producción del compuesto 16,17 dihidroxi puede obtenerse por deshidratación del compuesto 17-hidroxi correspondiente en el que  $R_3$  es H, de

forma que todos los procesos anteriormente descritos puede considerarse que comienzan a partir del compuesto 9,11-insaturado en el que  $R_3$  es hidrógeno o metilo. En la Fig. 1 mostramos un esquema adecuado de reacción para obtener compuestos, que tienen la Fórmula VIII, a partir del compuesto conocido I,

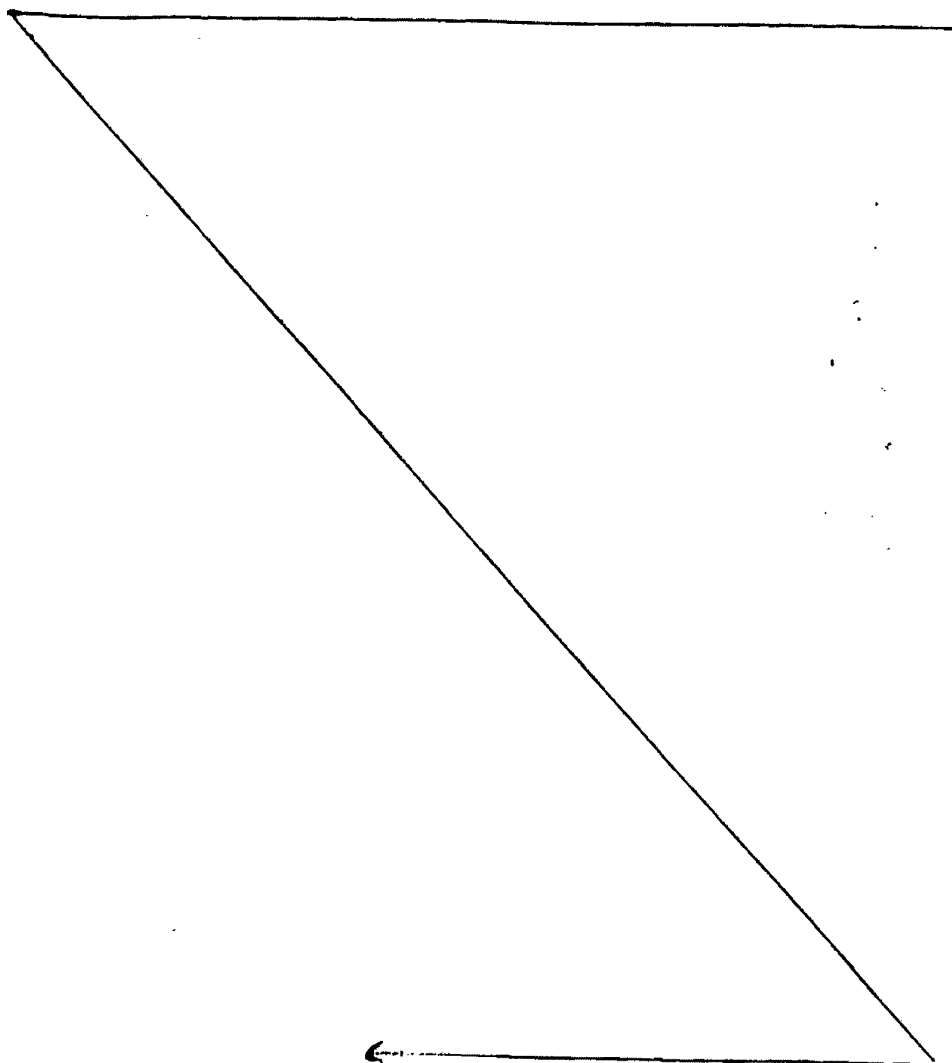
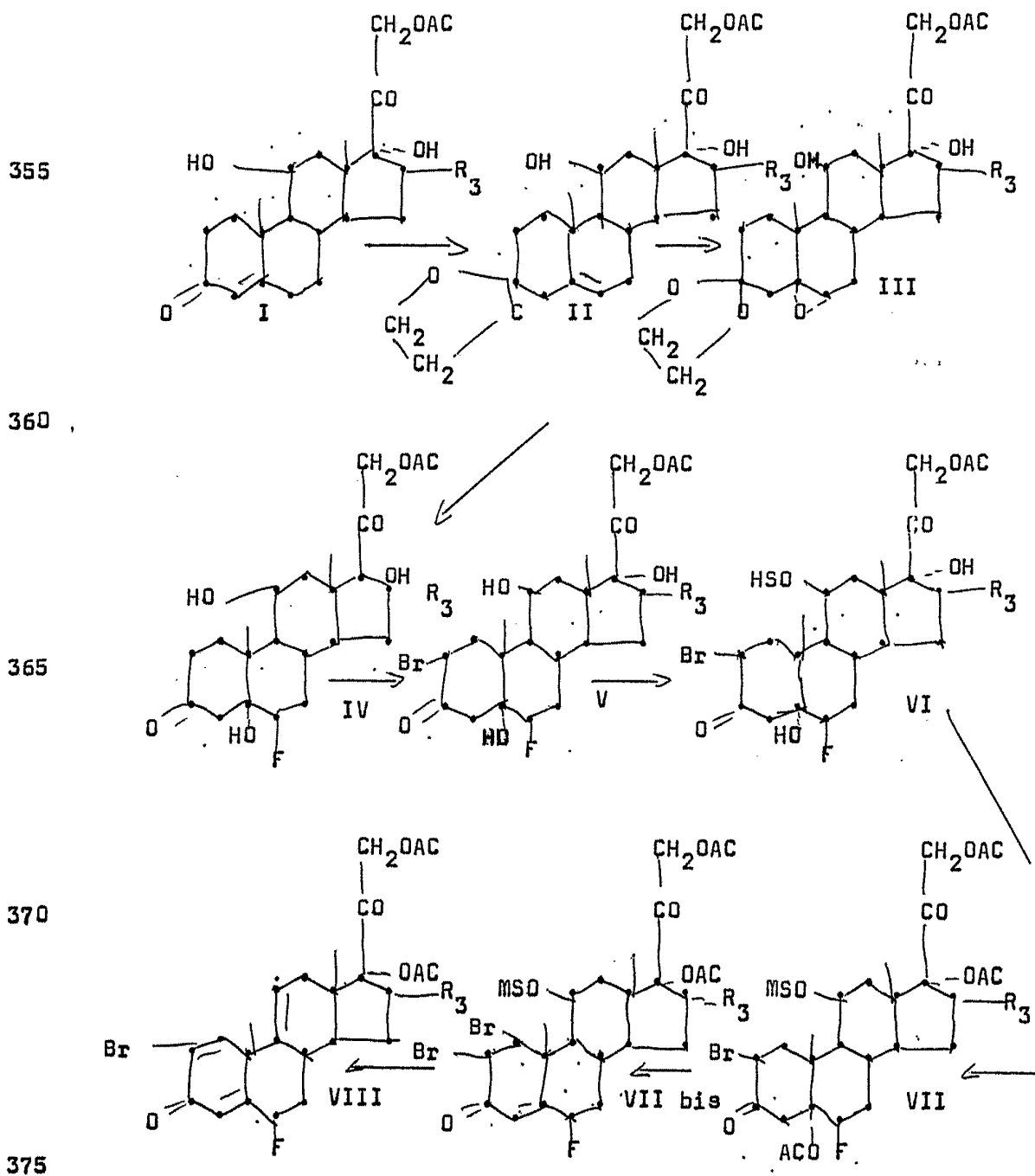


FIGURA I



A continuación se describe una forma apropiada de llevar a la práctica el esquema de reacción de la Fig. 1 . En esta ocasión, el material de partida, 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxipregn-4-eno-3,20-diona-21-acetato (I) o su análogo 16 $\alpha$ - o 16 $\beta$ - metilo conocido, se cataliza primero para producir el 3-cetal (II). El etilenglicol, en presencia de ácido p-toluensulfónico o de clorhidruro de piridina, es el agente catalizante preferido. La formación del cetal va acompañada por la migración del enlace doble de la posición 4,5 a la posición 5,6.

La epoxidación del doble enlace 5 (6) del compuesto II con un perácido (ácido perbenzoico o mono-perftálico u otros agentes epoxidantes conocidos) produce el 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -epóxido correspondiente (III). En esta reacción de epoxidación se produce una mezcla de ambos epóxidos  $\alpha$  y  $\beta$  ; y la mezcla puede separarse por cristalización. El -epóxido III se emplea en el paso siguiente, que es una reacción de apertura del epóxido en la que se hace reaccionar el 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-3,3-etilen-dioxi-5 $\alpha$ , $\alpha$  6 -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato (III) con ácido fluorhídrico para producir el 6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato correspondiente (IV).

La bromación tamponada del compuesto IV se detiene en el 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxipregnano-3,20-diona-21-acetato (V).

La adición de cloruro de metansulfonilo al compuesto V produce el 2 $\alpha$ , -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxipregnano-3,20-diona-11-mesilato-21-acetato (VI).

425 El tratamiento del mesilato VI con anhídrido acético y ácido perclórico produce el 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxipregnano-3,20-diona-11-mesilato-5,17,21-triacetato (VII), que por bromación en ácido acético contiene acetato potásico sódico como base, se convierte en el 2,2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxipregnano-4-eno-3,20-diona-11-mesilato-17,21-diacetato (VII bis).

430 La combinación de algunos haluros metálicos, particularmente cloruro de litio y bromo en dimetilformamida caliente, es particularmente eficaz para deshidrobromar el compuesto VII bis en el trieno VIII correspondiente, el 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato. En lugar de la dimetilformamida pueden utilizarse otros disolventes de amida como por ejemplo la dimetilacetamida y la N-formilpiperidina. Una modificación supone el uso de un exceso de carbonato de litio en dimetil-

440 formamida.

Un paso particularmente importante en este esquema es la formación del compuesto de la fórmula V. En consecuencia, otra característica de la invención reside en la bromación de compuestos de fórmula IV, así como los derivados 11 y/o 17 ésteres y/o 21 hidroxilo, para producir los compuestos 2 $\alpha$

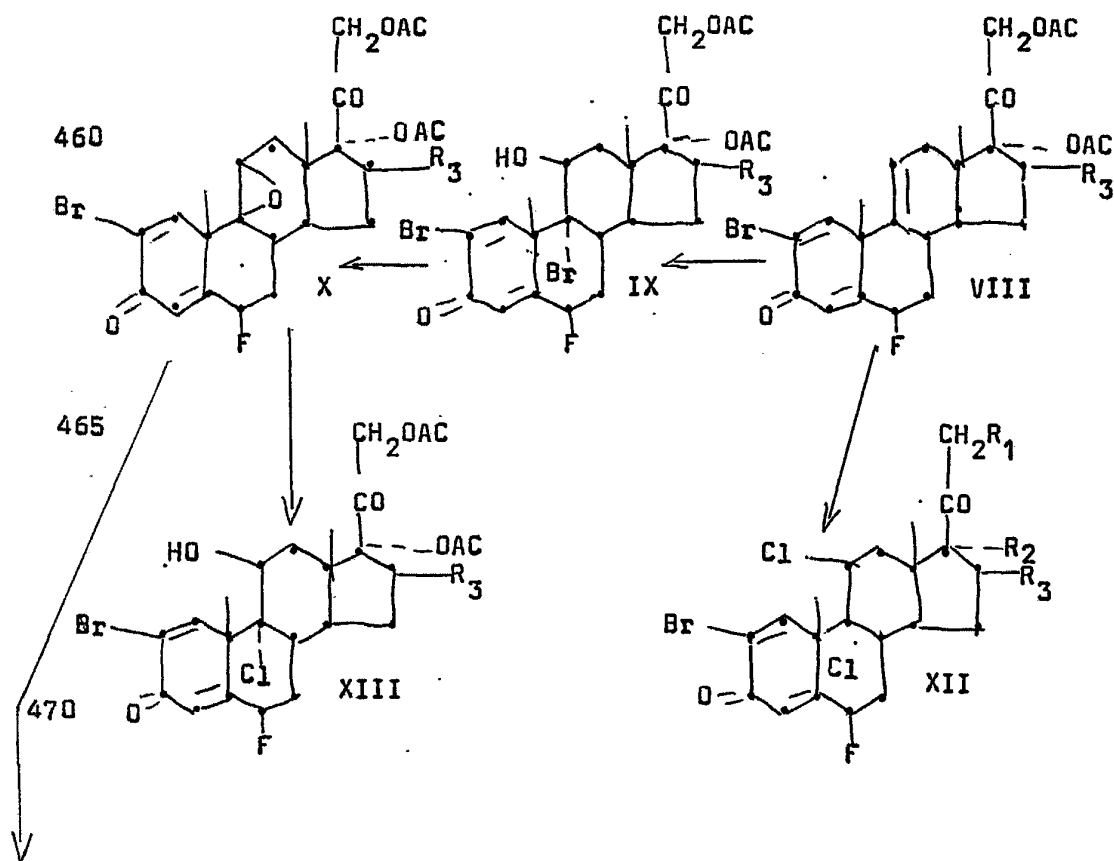
445

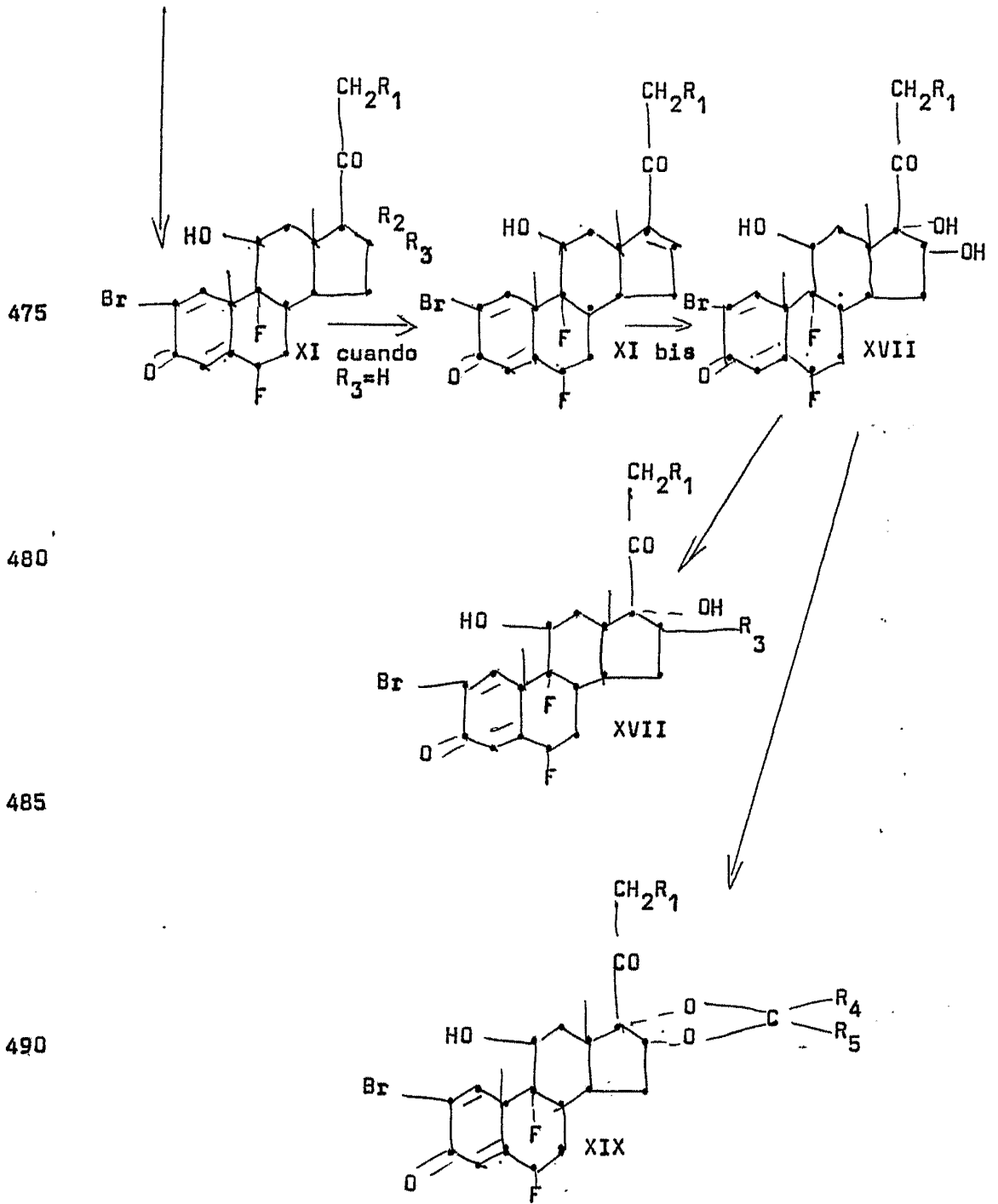
bromo correspondientes. La introducción del compuesto 20<sub>brg</sub> como en esta fase parece fijar la configuración del grupo 6 $\beta$ -fluoro por lo que es estable durante las reacciones subsiguientes en la molécula esteroide.

450 Los compuestos de la fórmula V, así como los análogos de los 11 y/o 17 ésteres y/o 21 hidroxilo con compuestos nuevos, como también los compuestos de cada una de las fórmulas II a VIII, ambas inclusive.

455 En el esquema de reacción de la Fig. 2 se muestran las formas más convenientes de llevar a la práctica los procesos 1 al 7 anteriormente citados.

FIGURA II





La reacción del compuesto VIII con ácido hipobromoso produce el correspondiente compuesto 9 $\alpha$ -bromo IX. Cuando este compuesto 9 $\alpha$ -bromo se hace reaccionar con carbonato potásico en acetona, se obtiene el compuesto X, 9 $\beta$ , 11 $\beta$ -óxido. La reacción de este último compuesto con el ácido fluorhídrico proporciona 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (XI, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OCOCH<sub>3</sub>) que con hidrólisis se convierte en el alcohol libre correspondiente XIa, (XI, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OH). De igual forma la reacción del compuesto X con ácido fluorhídrico proporciona el análogo 11-hidroxi-9 $\alpha$ -cloro. Esta reacción con el ácido clorhídrico es particularmente conveniente cuando R representa metilo.

El átomo de fluor en la posición 6 $\beta$  del compuesto XI (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OCOCH<sub>3</sub>) se considera que se encuentra en la configuración estable basándose en la siguiente observación:

Los intentos por isomerizar 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -fluoro-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (XI, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCOCH<sub>3</sub>) con ácido clorhídrico seco en cloroformo a 0°C durante 2 horas no alteran la curva de dispersión rotatoria óptica del producto crudo.

La recristalización permite obtener un producto puro idéntico en todos los aspectos a la muestra de partida II (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCOCH<sub>3</sub>).

La reacción del compuesto X con ácido clorhídrico

proporciona 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ , 21-trihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (XIII).

El trieno VIII se hace reaccionar con N-cloresuccinimida para obtener el 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (XII,  $R_1 = R_2 = \text{OCOCH}_3$ ) que previa hidrólisis se convierte en el alcohol libre correspondiente XIIa (XII,  $R_1 = R_2 = \text{OH}$ ).

De igual modo, se puede hacer reaccionar el trieno VIII con n-bromo-succinimida para producir el compuesto 9 $\alpha$ , 11 $\beta$  dibromo correspondiente y XII, especialmente cuando  $R_3$  representa metilo.

Cuando el compuesto XI, en el que  $R_1 = R_2 = \text{OCOCH}_3$  y  $R_3 = \text{H}$ , se hace reaccionar con acetato potásico en dimetilformamida caliente, se obtiene el 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,21-dihidroxipregna-1,4,16-trieno-21-acetato (XI bis,  $R_1 = \text{OCOCH}_3$ ). A continuación se oxida el compuesto XI bis ( $R_1 = \text{OCOCH}_3$ ) con permanganato potásico para producir el 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato correspondiente (XVII,  $R_1 = \text{OCOCH}_3$ ) que previa hidrólisis se convierte en el alcohol libre correspondiente XVII a (XVII,  $R_1 = \text{OH}$ ).

La esterificación de la función hidroxilo en la posición 21 se efectúa convenientemente con un anhídrido de ácido graso inferior, como por ejemplo el anhídrido

545 acético, o preferentemente con un cloruro de ácido alifáti  
co inferior como el cloruro de ácido acético en presencia  
de piridina, que sirve al mismo tiempo de disolvente. Los  
17 $\alpha$ -ésteres se preparan por tratamiento de los 17 $\alpha$ ,21 dio  
les correspondientes con un alquil inferior-ortoéster en  
presencia de un catalizador ácido seguido por hidrólisis  
550 ácida del 17 $\alpha$ ,21-ortoéster resultante (una mezcla de dos  
ortoésteres epiméricos).

La esterificación de la función hidroxilo en la  
posición 21 puede también obtenerse por trans-esterificación  
de los 17 $\alpha$ -ésteres correspondientes.

555 El tratamiento de los 17 $\alpha$ ,21-dioles correspon  
dientes con 2,2-dimetoxi-propano en presencia de ácido  
p-toluensulfónico produce las 17,21-acetonidas.

El tratamiento de los compuestos XVII con acetona  
y ácido perclórico produce las 16,17-acetonidas XVIII.

560 La esterificación de la función hidroxilo en la po  
sición 16 de los compuestos XVII se efectúa con un anhídri  
do de ácido graso inferior en presencia de piridina que sir  
ve simultáneamente como disolvente.

565 A continuación enumeramos los compuestos particu  
larmente preferidos de la invención y para mayor comodidad,  
tanto aquí como en los ejemplos damos después de los com  
puestos un número que corresponde al número de la fórmula  
en las figuras:

- 570 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-acetonida, (XI b)
- 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato (XVII)
- 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (XVIIa)
- 575 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-16,21-diacetato (XVIII)
- 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-16,17-acetonida-21-acetato (XIX)
- 580 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-16,17-acetomida (XIXa)

A continuación damos algunos ejemplos de la invención;

Ejemplo 1

- 585 Una mezcla de 8 g. de 11 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona-21-acetato (I), 200 ml. de benceno, 80 ml. de etilenglicol y 4,8 g de clorhidruo de piridina se sometió a reflujo bajo agitación durante 8 horas en un separador de agua. Una vez terminada la reacción se añadieron 200 ml. de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%.
- 590 La mezcla se concentró posteriormente hasta que aparecieron cristales, pasándose a continuación, a agua fría. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó en neutro con agua y se secó.

La cristalización del residuo con cloroformo y  
595 etiléter proporcionó 6 g. de 11 $\alpha$ , 17 $\beta$ , 21-trihidroxi-3,3-  
etileno-dioxi-pregn-5-eno-20-ona-21-acetato (II).  
IR (KBr) 3564, 3540, 3450 (ancha), 1755, 1730, 1220 cm<sup>-1</sup>  
Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub> (porcentaje) C 66, 94;  
H 8,09  
600 Hallado (porcentaje) C 67,07; H 8,15

Ejemplo 2

Una solución de ácido permonoftálico (8 g) en éter  
( 60 ml ) se añadió durante 1,5 h a una solución de 6 g. de 11 $\alpha$ ,  
17 $\beta$ , 21-trihidroxi-3,3-etilen-dioxi-pregn-5-eno-20-ona-21-  
605 acetato ( II ) en cloroformo ( 200 ml ) a -30°C. Después  
de mantenerla a -30°C durante 3 h, se lavó la fase orgáni-  
ca liberándola del ácido con solución acuosa de bicarbonato  
sódico al 5 %. La solución se lavó a continuación con agua,  
se secó y evaporó hasta un residuo que por cristalización  
610 con metanol proporcionó 4,5 g de 11 $\alpha$ , 17 $\beta$ , 21-trihidroxi-  
3,3-etileno-dioxi-5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato  
(III).  
IR (KBr) 3585, 3540, 3485 (ancha), 1760, 1732, 1230 cm<sup>-1</sup>.  
Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> (porcentaje) C 64,63;  
615 H 7,81.  
Hallado (porcentaje) C 64,78; H 7,82.

Ejemplo 3

4,5 g de 11 $\alpha$ , 17 $\beta$ , 21-trihidroxi-3,3-etilen-dioxi-5 $\alpha$

620 6 $\alpha$ -óxido-pregnano-20-ona-21-acetato ( III ) se añadió durante un período aproximadamente 1,5 h y bajo agitación a 45 ml. de una solución acuosa y enfriada (65°C) de ácido fluorhídrico al 70%. Una vez terminada la adición, se agitó la solución durante 0,5 h a -60°C y a continuación se pasó a agua (650 ml). El sólido se disolvió en acetato de etilo (400 ml), la solución se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico hasta que apareció libre de ácido y acto seguido se lavó hasta hacerla neutra con agua secándose finalmente con sulfato sódico. La retirada del disolvente produjo un producto crudo con una temperatura de fusión de 198-201°C.

Una cristalización con acetona-petróleo ligero produjo 3 g de 6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxipregnano-3,20-diona-21-acetato (IV) temperatura de fusión 205-207°C.

635  $[\alpha]_D^{+36}$  (C 1.0 en dioxano)  
 $\lambda$  max (metanol) 290 m $\mu$  ( $\xi$ 10)  
IR(KBr) 3640, 3440 (ancha), 1745, 1730, 1705, 1230 cm $^{-1}$ .  
Análisis: Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>53</sub>F<sub>7</sub> (porcentaje) C 52,71; H 7,55; F 4,31.

640 Hallado (porcentaje) C. 62,83; H 7,52 F 4,45

Cuando se purificó el producto crudo por cromatografía en columna sobre FLORISIL (marca registrada) (proporción 1;50) con cloroformo-metanol (99,1) como eluyente, el

645 6  $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (IV) se caracterizó por una temperatura de fusión de 223-224°C.

$\lambda$  max (metanol) 290 m $\mu$  ( $\xi$  97)

$[\alpha]_D^{20} + 51^\circ$  (C 1.0 en cloroformo).

Ejemplo 4

650 Una mezcla de 2 g de acetato sódico y 10 g de 6  $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (IV) disuelto en 100 ml. de dioxano se agitó a 23-30°C mientras se añadía gota a gota una solución de 4 g de bromo en 50 ml de dioxano durante un periodo de 2-3 min. Una vez terminada la adición del bromo, se pasó 655 la mezcla de reacción a 1500 ml de una solución acuosa fría de cloruro sódico al 5%.

Después de agitar durante 1 h., se recogió por filtración 8,5 g de producto cristalino blanco, se lavó 660 con agua y se secó.

La cristalización con acetona-metanol-cloroformo (1:10:20) proporcionó alrededor de 6 g de 2 $\alpha$ -bromo-6  $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato (U) caracterizado por una temperatura de fusión de 139-140°C (con descomposición). 665

$[\alpha]_D + 49^\circ$  (C 1.0 en dioxano)

$\lambda$  max (metanol) 288 m $\mu$  ( $\xi$  124)

IH(KBr) 3530, 3430, 3250 (ancha), 1760, 1720, 1220 cm<sup>-1</sup>,

670 Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{32}BrFO_7$  (porcentaje) C 53,18;  
H 6,20; Br 15,38; F 3,65.

Hallado (porcentaje) C 52,93; H 6,36; Br 15,59;  
F 3,44.

Ejemplo 5

675 Una solución de 10 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,  
11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-21-acetato  
(V) en 50 ml de piridina se agitó a -5 $^{\circ}$ C mientras se añadía  
gota a gota 8 g de metansulfónilcloruro durante un período  
de unos 15 min. Una vez terminada la adición se agitó la  
mezcla durante 1,5 h manteniendo la temperatura unos 0 $^{\circ}$ C,  
680 y a continuación se pasó a 400 ml. de agua fría y 200 ml  
de dicloroetano. La mezcla se acidificó a un pH de 3,5  
con una solución de ácido sulfúrico 4N y se agitó durante  
1 h. El producto se recogió por filtración, se lavó con  
agua y se secó obteniéndose 9 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$   
685 11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-  
21-acetato (VI). La cristalización con benceno proporcionó  
un sólido blanco caracterizado por una temperatura de  
122-123 $^{\circ}$ C (con descomposición )

$[\alpha]_D + 47^{\circ}$  (C 1.0 en dioxano)

690  $\lambda$  max (etanol) 288 m $\mu$  ( $\xi$  119)

IR(KBr) 3560, 3520 (ancha), 1330, 1230, 1170  $cm^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{34}BrFO_8S$  (porcentaje) C 48,24;  
H 5,73; Br 13,37; F 3,17; S 5,36.

695 Hallado (porcentajes) C 48,44; H 5,60; Br 13,52;  
F 3,06; S 5,45.

Ejemplo 6

700 10 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-  
tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-21-acetato  
(VI) se añadieron a una solución de 75 ml. de anhídrido  
acético y 0,5 ml. de ácido perclórico al 70% en 450 ml.  
de acetato de etilo.

705 La mezcla se mantuvo a 30°C durante 0,5 h y se  
lavó posteriormente con solución acuosa de bicarbonato  
sódico al 5%. La solución de acetato de etilo después  
de anhidrifación sobre sulfato sódico se evaporó bajo  
vacío hasta secarse.

710 La cristalización del residuo con metanol pro-  
porcionó alrededor de 9 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,  
11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -21-tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-  
5,17,21-triacetato (VII) caracterizado por una temperatu-  
ra de fusión de 131-132°C (con descomposición).

$[\alpha]_D -11,7^\circ$  (C 1.0 en cloroformo)

$\lambda_{max}$  (metanol) 285 m $\mu$  ( $\epsilon$  104)

IR(KBr) 1740 (ancha), 1370, 1230 (ancha), 1170 cm $^{-1}$

715 NMR (CDCL $_3$ -TMS) Hz a 60 MHz 355, 307 (doblete de triple-  
tes, 1, C-6 H)

304-290 (m, 2, C-2H y C-11 H) 300, 284, 278, 262 (doble-  
te de dobletes, 2, -CH $_2$ OAC) 224, 210 (d, 1, C-4 H) 184

720 (S, 3, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 124 /S, 6, 2OAc) 120 (S, 3, OAc) 94,90 (4,  
3 19 CH<sub>3</sub> desdoblado por 6 F)  
48 (S, 3, 18 CH<sub>3</sub>)  
Análisis: Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>BrFO<sub>11</sub>S (porcentaje) C 49,34;  
H 5,62; Br 11,72; F 2,79; S 4,70  
Hallado (porcentaje C 49,13; H 5,43; Br 12,03;  
725 F 2,65; S 4,57.

Ejemplo 7

6,8 g de 2 $\alpha$ -bromo-6 $\beta$ -fluoro-5 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-  
730 tetrahidroxi-pregnano-3,20-diona-11-mesilato-5,17,21-tria  
cetato (VII) se disolvieron en 330 ml de ácido acético  
anhidro a 90°C en un baño de vapor. Se añadió una solución  
de acetato sódico (15,3 g secado a 100°C) en ácido acético  
(60 ml) a 90°C, seguido de inmediato por 1,75 g de bromo  
en ácido acético (25 ml) añadido en un lote. Se continuó  
el calentamiento a 90°C hasta que desapareció el color del  
735 bromo (alrededor de 3 minutos en total). A continuación  
se enfrió la solución lo más rápidamente posible a la tem-  
peratura ambiente y se vertió en agua fría. El sólido  
se recogió por filtración, se lavó a fondo con agua y se  
secó hasta peso constante, proporcionando alrededor de 6,5  
740 g de VII bis (2,2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidro  
xi-pregnano-4-eno-3,20-diona-11-mesilato-17,21-diacetato).

La cristalización con metanol proporcionó un sólido blanco caracterizado por una temperatura de fusión

de 140-142°C (con descomposición).

- 745  $\lambda_{\text{max}}$  (metanol) 242-3  $m\mu$  ( $\epsilon$  10000)  
IR(KBr) 1745, 17,30, 1697, 1625, 1340, 1230, 1170  $\text{cm}^{-1}$   
 $[\alpha]_{\text{D}} - 18$  (C 1.0 en cloroformo)  
NMR ( $\text{CDCl}_3$  - TMS) Hz a 60 MHz 362,358 (d, 1, C-4 H) 328,  
278 (dobletes de tripletes, 1, C-6 H) 320-290 (m, 1, C-11 H)  
750 302, 296, 280, 264 (doblete de dobletes, 2,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ) 228, 212,  
204, 188 (doblete de dobletes), 2, C-1 H y H) 190 (s, 3,  $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) 130 (s, 3, OAc) 128 (s, 3, OAc) 108, 104 (d, 3,  
19  $\text{CH}_3$  fraccionado por 6 F).  
Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Br}_2\text{F}\text{C}_9\text{S}$  (porcentaje) C 44,58;  
755 H 4,75; Br 22,82; F 2,71; S 4,58.

Hallado (porcentaje) C 44,63; H 4,81; Br 22,69;

F 2,84; S 4,38.

#### Ejemplo B

- 7 g. de 2,2-dibromo-6 $\beta$ -fluoro-11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -21-trihidroxipregna-4-eno-3,20-diona-11-mesilato-17,21-diacetato  
760 (VII bis) se añadieron en una porción una mezcla de 70 ml. de dimetilformamida, 14 g de carbonato de litio y 7 g de bromuro de litio bajo agitación a 100°C. La mezcla de reacción se sometió entonces a reflujo a 130°C bajo nitrógeno  
765 0,5 h., se enfrió y se echó en agua fría. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó.

La cristalización del residuo con acetona proporcionó 4,8 g de 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-

- pregna-1,4,9 (11)-trieno-3,20-diona-17,21-diacetato (VIII)
- 770 caracterizado por una temperatura de fusión de 270-271°C  
(con descomposición)  
 $\lambda_D = 88,5^\mu$  (C 1.0 en cloroformo)  
 $[\alpha]_{\text{max}}$  (metanol) 246-7  $m\mu$  ( $\Sigma$  12750)  
IR(KBr) 1740 (ancha); 1675, 1645; 1600, 1230  $\text{cm}^{-1}$
- 775 NMR ( $\text{CDCl}_3$  - TMS) Hz a 60 MHz: 452 (s, 1, C-1 H) 376, 372 (d, 1, C-4 H)  
342, 332 (m, 1, C-11 H) 334, 286 (doblete de tripletas, 1, C-6 H) 302, 284; 280, 262 (doblete de dobletes, 2,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ )  
130 (s, 3, OAc) 123 (s, 3, OAc) 94, 92 (d, 3, 19  $\text{CH}_3$  fraccio  
780 nado por 6 F) 45 (s, 3, 18  $\text{CH}_3$ ).  
Análisis: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrFO}_6$  (porcentaje) C 57,37;  
H 5,39; Br 15,37; F 3,63.  
Hallado (porcentaje) C 57,63; H 5,61; Br 15,03;  
F 3,71.

785 Ejemplo 9

- 7,1 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoina se añadieron en oscuro a la temperatura ambiente bajo agitación durante un período de 0,5 h a una suspensión de 10 g. de 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-pregna-1,4,9 (11) -  
790 trieno-3,20-diona-17,21-diacetato (VIII) en 200 ml de tetra hidrofuran y 1 g de ácido perclórico al 70 % en 10 ml de agua.

Durante la adición la suspensión comenzó a diluirse

795 y después de un tiempo total de reacción de 45 min., se  
había disuelto todo el material de partida. Después de  
otras 2 h más, se añadió una solución acuosa de sulfito  
sódico al 10% y bajo agitación hasta que el papel de almi  
800 dón KJ no se ponía ya azul. La solución se pasó lentamente  
a 1000 ml. de agua fría. El producto (IX) se filtró y se  
utilizó húmedo en la reacción siguiente: Por cristalización  
adicional con acetona-hexano se obtuvo 2,9  $\alpha$ -dibromo-6  $\beta$ -  
-fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20  
diona-17,21-diacetato (IX) analíticamente puro. Se secó  
en vacío a la temperatura ambiente con una temperatura  
805 de fusión de 208-10°C (con descomposición).

$[\alpha]_D - 18,2^{\circ}$  (C 1,0 en cloroformo)

$\lambda_{\max}$  (metanol) 248 m $\mu$  ( $\epsilon$  10250)

IR(KBr) 3520, 1755, 1740, 1710, 1675, 1640, 1605 1230  $\text{cm}^{-1}$

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{FO}_7$  (porcentaje) C 48,41;

810 H 4,71; Br 25,76; F 3,06

Hallado (porcentaje) C 48,74; H 4,65; Br 25,60;

F 3,31.

#### Ejemplo 10

40 ml. de una solución acuosa de carbonato potá-  
815 sico al 14% se añadieron durante un período de 20 min.  
a 20°C bajo agitación a la solución del producto húmedo  
(IX) 2,9  $\alpha$ -dibromo-6  $\beta$ -fluoro-11  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 21-trihidroxi-pregna-

820 1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (obtenido en el ejemplo 9 a partir de 10 g del producto VIII) en 200 ml de acetona. La solución se agitó durante 4 h.

Se añadió hielo bajo agitación, después de lo cual ocurrió rápidamente la cristalización. El producto 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-pregna-825 1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (X) se filtró, se lavó con agua, se secó, caracterizándose por una temperatura de fusión de 241-242°C (con descomposición), que se elevó por cristalización con benceno-ciclohexano hasta 248-249°C.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -88,4° (C 0.5 en cloroformo)  
830 IR(KBr) 1755, 1740 (ancha), 1670, 1640, 1600, 1230 (ancha) cm<sup>-1</sup>

Análisis: Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>BrFO<sub>7</sub> (porcentaje). C 55,67; H 5,23; Br 14,81; F 3,52.

Hallado (porcentaje) C 55,80; H 5,15; Br 14,72; 835 F 3,45.

#### Ejemplo 11

100 ml. de una solución acuosa de ácido fluorhídrico al 70% se enfriaron hasta -10°C en un matraz de polietileno equipado con agitador electromagnético. Se añadieron 840 10 g. de 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (X) bajo agitación y durante 15 min. A las 0,5 h., se precipitó la mezcla de reacción en agua y amoníaco. El sólido se recog

gió por filtración, se lavó con agua y se secó hasta peso  
845 constantes, obteniéndose alrededor de 9,5 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -  
-difluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-  
diona-17,21-diacetato (XI) ( $R_1=R_2=OCOCH_3$ ).

La cristalización con benceno produjo 7 g de pro-  
ducto puro, homogéneo por TLC en gel de sílice (6:3:2 de  
850  $CHCl_3$ -acetona-ciclohexano).

Temperatura de fusión 290-292°C ( con descomposición).

$[\alpha]_D^{20}$  - 36° ( C 1.0 en cloroformo)

$\lambda$  max (metanol) 246 m $\mu$  ( $\epsilon$  12500)

IR(KBr) 3520, 1758, 1733, 1705, 1650, 1610, 1235  $cm^{-1}$

855 NMR (dimetil- $d_6$  sulfóxido-TMS) Hz a 60 MHz 471 (8,1,0-1 H)  
393,389 (d,1,C-4H) 350,300(doblete de tripletas, 1,C-6H)  
341,335 (d,1,C-11 OH) 289 (s, 2,  $CH_2OAc$ ) 270-240 (m,1,C-11H)  
127 (s,3,OAc) 122 (s,3,OAc) 99,96 (d, 3, 19  $CH_3$  fraccionado  
por 6 F) 56 (s, 3, 18  $CH_3$ ).

860 M.S. (70 c.v., temperatura de la fuente de iones 210°C,  
introducción directa de la muestra).

Iones a m/e 558/560  $M^+$ ,  $C_{25}H_{29}BrF_2O_7$ , 540/542, 538/540,  
518/520, 498/500, 493/485, 478/480, 458/460, 397/399, 377/379,  
359/361, 357/359, 339/341, 317/319, 315/317, 299/301, 278,

865 217/219, 212/214, 199/201, 165, 147, 139, 121, 109, 101,  
91, 79, 73, (Cresta de la base), 69,60,55.

Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{29}BrF_2O_7$  (porcentaje) C 53,67;  
H 5,22; F 6,79; Br 14,28.

Hallado (porcentaje) C 53,27; H 5,22; P 6,80;

870 Br 14,32.

Ejemplo 12

Una mezcla de 7 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$  17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diacetato (XI) ( $R_1=R_2=OCOCH_3$ ), 70 ml de dimetilformamida y 3,5 g de acetato potásico anhidro se sometió a reflujo a 120°C bajo nitrógeno durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces y se pasó a agua fría. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó.

La cristalización del residuo con acetona-hexano proporcionó 5 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-pregna-1,4,16-trieno-3,20-diona-21-acetato (XI bis) ( $R_1=OCOCH_3$ ) caracterizado por una temperatura de fusión de 257-258°C (con descomposición).

$[\alpha]_D + 24^\circ C$  (C 1.0 en cloroformo)

885 IR(KBr) 3520, 1730, 1680, 1640, 1600, 1588, 1220  $cm^{-1}$

$\lambda_{max}$  (metanol) 242-3  $m\mu$  ( $\epsilon$  21500)

Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{25}BrF_2O_5$  (porcentaje) C 55,32; H 5,04; Br 16,00; F 7,61.

Hallado (porcentaje) C 55,21, H 4,89; Br 16,25;

890 F 7,49.

Ejemplo 13

Una solución de permanganato potásico (3,5 g) en acetona (75 ml) y agua (25 ml) se añadió, en una porción

895 a 5°C a una solución de 5 g. de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$   
21-dihidroxi-pregna-1,4,16-trieno-3,20-diona-21-acetato  
(XI bis) (R<sub>1</sub>=OCOCH<sub>3</sub>) en acetona (150ml) y ácido fórmico  
(1,7 ml).

900 La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. a  
-5°C y a continuación se añadieron 50 ml de una solución  
acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. La mezcla se filtró a través de  
Celite (marca registrada) y el filtrado amarillo claro se  
concentró en vacío y se pasó a agua fría.

905 El sólido filtrado después de cristalización con  
acetona hexano produjo 4,5 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$   
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ , 21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-  
acetato (XVII) (R<sub>1</sub>=OCOCH<sub>3</sub>) caracterizado por una temperatu-  
ra de fusión de 225-227°C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20}$  -16° (C, 1.0 en dioxano)

$\lambda$  max (metanol) 245-246 m $\mu$  ( $\xi$  12000)

910 IR(KBr) 3440 (ancha), 1745, 1732, 1672, 1645, 1605, 1230  
cm<sup>-1</sup>.

NMR (dimetil-d<sub>6</sub> sulfóxido-TMS) Hz a 60 MHz 472 (S<sub>1</sub>, I, C-IH)  
392, 388 (d, 1, C-4H) 348, 298 (con doblete de tripletes, 1, C-6H)  
337, 332 (d, 1, C-11 OH) 328, 323, (d, 1, C-16 OH) 312, 296, 292,  
915 276 (doblete de dobletes, d, 2, CH<sub>2</sub>OAc) 290 (S, I, C-17 OH)  
290-280 (m, I, C-16 H) 265-240 (m, 1, C-11 H) 126 (S, 3, OAc) 98, 95  
(d, 3, 19 CH<sub>3</sub> fraccionado por 6 $\beta$  F) 52 (S, 3, 18 CH<sub>3</sub>).

Análisis: Calculado para  $C_{23}H_{27}F_2BrO_7$  (porcentaje) C 51,79;  
H 5,10; F 7,12; Br 14,98.

920 Hallado (porcentaje) C 52,05; H 5,02; F 7,25;  
Br 16,18.

Ejemplo 14

Una suspensión de 10 gr. de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -di-  
fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-  
925 diona-21-acetato ( $R_1 = OCOCH_3$ ) en 200 ml. de solución metan-  
nólica de hidróxido de potasio al 1% se agitó bajo nitróge-  
no a 0°C durante 3 horas.

La adición de agua fría, la adición de metanol  
en vacío, la acidificación con ácido acético y la filtra-  
930 ción, proporcionaron 7 gr. de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ 16 $\alpha$ -  
17 $\alpha$ -21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (XVIIa)  
(XVII  $R_1 = OH$ )

Temperatura de fusión: 208-210°C (con descomposición)

IR(KBr) 3460 (ancha), 1715, 1670, 1645, 1605  $cm^{-1}$

935 Análisis: Calculado para  $C_{21}H_{25}BrF_2O_6$  (porcentaje) C 51,33;  
H 5,15; Br 16,26; F 7,37

Hallado (porcentaje): C 51,51, H 5,10; Br 16,15; F 7,81.

$[\alpha]_D^{20} -30^{\circ}$  (C 1.0 en dioxano)

$\lambda_{max}$  (metanol) 2467  $\mu$  ( $\epsilon$  11400)

940 Ejemplo 15

Una solución de 5 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -  
17 $\alpha$ -21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (XIa)

(XI,  $R_1=R_2CH$ ) en 10 ml de dimetilformamida y 37 ml. de 2,2-dimetoxipropano con 0,025 g de ácido p-toluensulfónico se  
945 calentó durante 6 h a 115°C.

La mezcla de reacción se enfrió, se pasó a solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y cloroformo. La solución de cloroformo se lavó entonces con agua, se secó y evaporó hasta un residuo que por cristalización con acetona  
950 proporcionó 4 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-acetonida (XIb) caracterizada por una temperatura de fusión de 230-231°C (con descomposición).

$[\alpha]_D^{20}$  -1° (C 1.0 en cloroformo)  
955  $\lambda$  max (metanol) 245-246 $\mu$ ( $\epsilon$  12100)  
IR(KBr) 3440 (ancha) 1720, 1670, 1645, 1600  $cm^{-1}$   
Análisis: Calculado para  $C_{24}H_{29}BrF_2O_5$  (porcentaje) C 55,93; H 5,67; Br 15,50; F 7,37.  
Hallado (porcentaje) C 56,07; H 5,72; Br 15,37;  
960 F 7,50.

#### Ejemplo 16

2,5 ml de ácido perclórico al 70% se añadieron bajo agitación a 15°C a una suspensión de 10 g de 2-bromo-6 $\beta$ 9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato (XVII) ( $R_1=OCOCH_3$ ) en 400 ml de acetona. La solución se agitó a 15°C durante 50 min. y se añadieron 5 g de bicarbonato sódico.  
965

- La mezcla se agitó durante 10 min. y a continuación se filtró. La solución de acetona se evaporó hasta secarse en vacío a 60°C. El residuo sólido se cristalizó con acetato de etilo-petróleo ligero obteniéndose 6 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$  21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato-16,17-acetonida (XIX) ( $R_1=OCOCH_3$ ,  $R_4=R_3CH_3$ )
- 970
- 975 IR(KBr) 3560, 3480, 3430, 1755, 1730, 1670, 1645, 1600, 1225  $cm^{-1}$
- Análisis: Calculado para  $C_{26}H_{31}BrF_2O_7$  (porcentaje) C 54,46; H 5,45; Br 13,93; F 6,62.
- Hallado (porcentaje) C 54,65; H 5,57; Br 13,05; F 6,47.
- 980
- $[\alpha]_D^{20} + 80$  (C 1.0 en cloroformo)
- $\lambda_{max}$  (metanol) 246 m $\mu$  ( $\epsilon$  11550)
- Ejemplo 17
- 5 ml de anhídrido acético se añadieron gota a gota a una mezcla de 50 ml de piridina y 10 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato (XVII) ( $R_1=OCOCH_3$ ). La mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente durante 1,5 h y acto seguido se pasó bajo agitación vigorosa a 500 ml de agua fría. Después de aproximadamente media hora se recogió el sólido por filtración, se lavó a fondo con agua fría, se secó hasta peso constante, obteniéndose unos 9,5 g de 2-bromo-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$
- 985
- 990

16 $\alpha$ , 17 $\beta$ , 21-tetrahidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-16,21-diacetato (XVIII) ( $R_1=R_3=OC(=O)CH_3$ ).

995 cristalizándose con metanol-agua.

IR(KBr) 3570, 3500 (ancha) 1760, 1735 (ancha), 1670, 1645, 1604, 1240 (ancha)  $cm^{-1}$ .

Análisis: Calculado para  $C_{25}H_{29}BrF_2O_8$  (porcentaje) C 52,18; H 5,08; Br 13,89; F 6,60.

1000 Hallado (porcentaje) C 52,07; H 5,10; Br 14,07; F 6,70.

Temperatura de fusión 238-240°C (con descomposición).

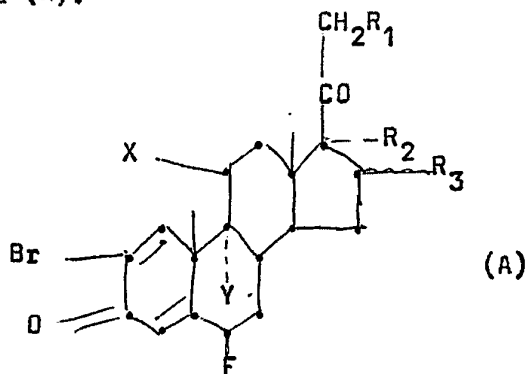
$[\alpha]_D -49,48$  (C 1.0 en cloroformo)

$\lambda_{max}$  (metanol) 246 m $\mu$  ( $\epsilon$  11900).

1005 R E I V I N D I C A C I O N E S

1) Procedimiento para la preparación de nuevos esteroides, tales como 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ -halo-11 $\beta$ , 17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y sus 17,21-ésteres y 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dihalo-17,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y sus 17,21-ésteres, 17, 21-alquilortoésteres y 17,21-acetales o cetales cíclicos de fórmula (A).

1015



en la que

1020 X = OH,

Y = F, Br, Cl,

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = OQ,

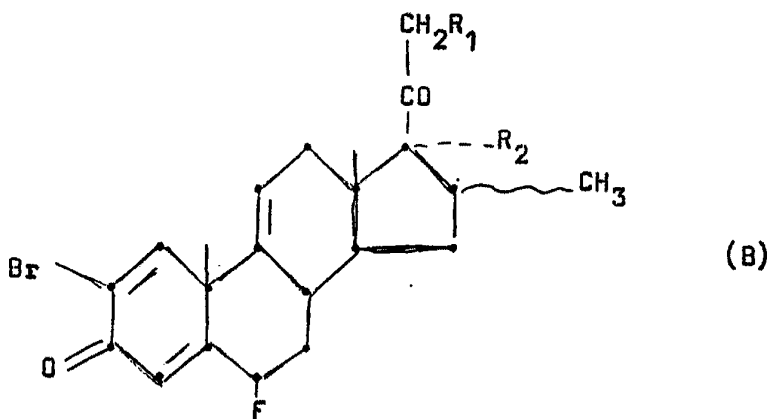
R<sub>3</sub> = H, αOQ, α-, β -CH<sub>3</sub>

Q representa H, radicales acilos (C<sub>2-8</sub>),

1025 y el grupo OQ en R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> puede formar asimismo un cetal cíclico, acetal o alquilortoéster; y sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de compuestos donde Q es un radical de ácido policarboxílico o inorgánico, caracterizado por hacer

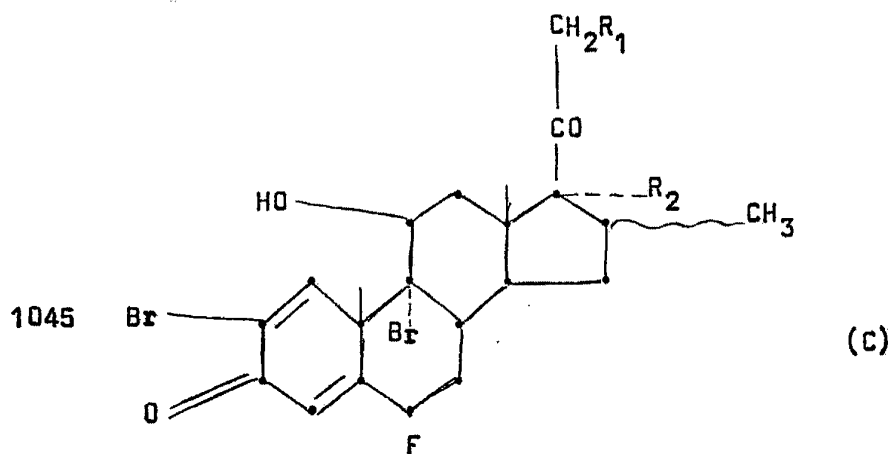
1030 reaccionar 2-bromo-6β-fluoro-17,21-dihidroxi-pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona-17,21-diésteres de fórmula (B).

1035

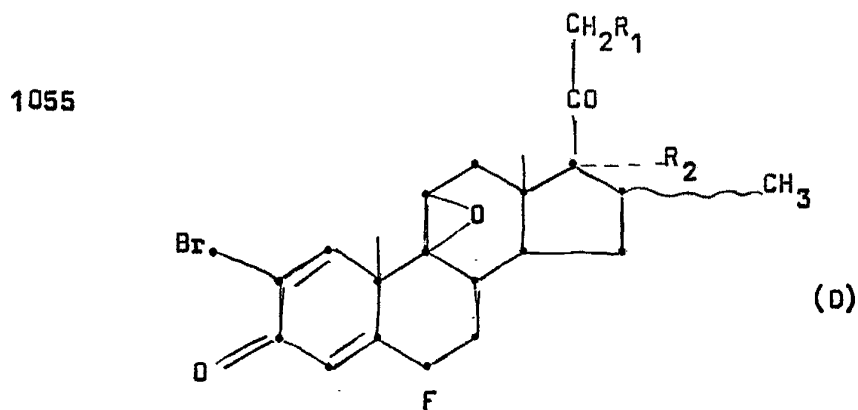


con ácido hipobromoso, para formar 2,9-dibromo-6β-fluoro-11β-17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-diésteres de fórmula (C).

1040

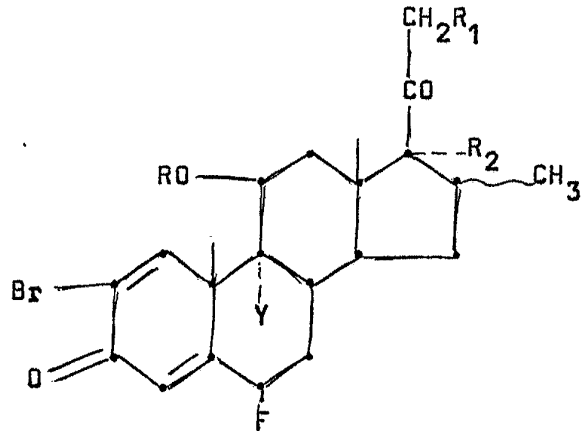


convirtiendo (C), por tratamiento con una solución alcalina  
1050 carbonada en el 9,11-epóxido: 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9 $\beta$ ,11 $\alpha$ -  
oxido-17,21-dihidróxido-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y sus  
17,21-diésteres, de fórmula (D)



1060 y hacer reaccionar (D) con fluoro de hidrógeno o cloruro  
de hidrógeno para formar los compuestos: 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-  
9 $\alpha$ -fluoro o cloro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona y sus 17,21-ésteres de fórmula (F).

1065



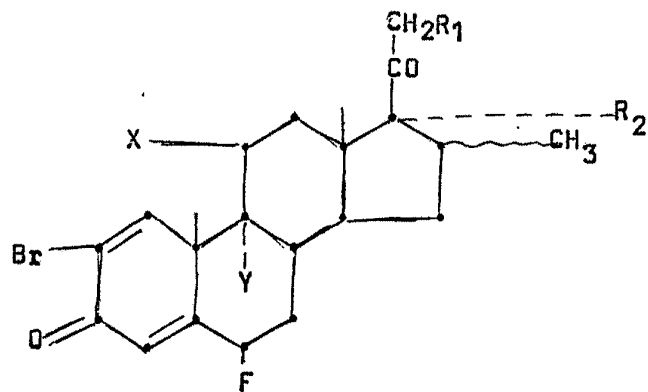
(F)

1070

2). Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque los compuestos de fórmula (B) se pueden hacer reaccionar con un agente halogenado tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o similares, en presencia de los correspondientes aniones halogenados en forma de cloruro o bromuro de alcali para formar 2-bromo-6 $\beta$ -fluoro-9-11 $\beta$ -dihalo-17,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona-17,21-éster (X=Y= Cl o Br), de fórmula (E)

1075

1080



(E)

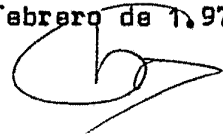
1085

3). " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS

ESTEROIDES".

Esta memoria consta de 45 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 15 de Febrero de 1.977

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized letter 'G' followed by a horizontal line extending to the right.A handwritten signature in black ink, appearing as a stylized, cursive mark.