



(19) ES	(11) NUMERO 465.134	(10) A 1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 22.2.77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 2253/76	24 de febrero de 1976	SUIZA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//B61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDOS ANDROESTA-
DIEN-17-CARBOXILICOS.

(71) SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)

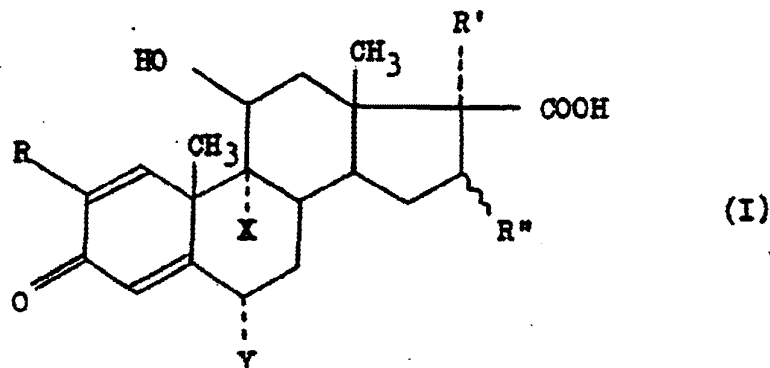
Dr. Jaroslav Kalvoda.

(73) TITULAR (ES)

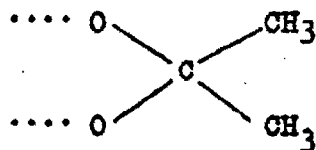
(74) REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La invención se refiere a nuevos ésteres de ácidos androstadien-17-carboxílicos de fórmula



10 donde R' significa un grupo hidroxilo libre o esterificado con un ácido carboxílico con un máximo de 7 átomos de carbono, R'' significa un grupo metilo en la posición α ó β o el grupo metileno y R' junto con R'' representa el grupo $16\alpha, 17\alpha$ -dihidroxiacetónido



20 R significa H ó Cl, y donde X e Y, cada uno, representan hidrógeno, cloro o flúor, bajo la condición de que como mínimo uno de estos sustituyentes sea uno de estos halógenos cuando R = Cl, e Y = Cl ó F, y X = H ó Cl, cuando R = H y que el grupo de éster de ácido androstadien-17-carboxílico no presente más de 11 átomos de carbono, así como a procedimientos para su obtención, además a los preparados farmacéuticos que contienen estos compuestos y a su empleo, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos.

30 Los mencionados ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos se derivan de alcoholes insustituídos o sustituidos por halógeno, hidroxilo, alcoxi o aciloxi, de la serie alifática

5 tica, aralifática o heterocíclica con 1 - 10 átomos de carbono, y son alcoholes alifáticos inferiores especialmente insustituidos o sustituidos por cloro, flúor, bromo, hidroxí, alcoxi inferior o alcanciloxi inferior, con 1 - 5 átomos de carbono, tal como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, los alcoholes butílicos o amílicos, así como los alcoholes aralifáticos, tales como alcohol bencílico o alcohol fenético o sus derivados sustituidos en el núcleo aromático y/o en la parte alifática por los grupos arriba mencionados, o los alcoholes heterocíclicos, tales como tetrahidrofuranol o tetrahidropiranol. De entre los alcoholes sustituidos son de mencionar especialmente los sustituidos por un grupo hidroxí, es decir, los alcoholes, por ejemplo, divalentes o trivalentes, tales como etilenglicol o propilenglicol y glicerina y sus derivados O-mono-alquilo inferior- u O-mono-alcanciloxi inferior, teniendo la expresión "inferior" aquí y a continuación, relación con el número de átomos de carbono de los grupos orgánicos, siempre que no se defina de otra manera, el significado de grupos con 1 - 7 átomos de carbono. De los alcoholes sustituidos sean mencionadas las halógenohidrinás alifáticas inferiores, tales como, por ejemplo, la etilenclorohidrina o etilenflúorhidrina. El grupo 17-éster puede ser, sin embargo, también el grupo flúor metoxicarbonilo, clorometoxicarbonilo ó 2-flúor- ó 2-cloroetoxicarbonilo.

25 Un grupo hidroxí R' esterificado se deriva de un ácido carboxílico saturado o insaturado, insustituidos o sustituido por hidroxí o alcoxi inferior, con 1 - 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, el grupo formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi, trimetilacetoxi, dietilacetoxi, caproniloxi, cloroacetoxi, cloropropioniloxi, oxipropioniloxi o ace

30

toxipropioniloxi.

Los mencionados ésteres de los compuestos de fórmula (I) tienen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan especialmente un alto efecto antiinflamatorio, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en la rata, en el ensayo del granuloma de cuerpo extraño: en aplicación local presentan en el margen de dosificación de unos 0,001 mg por compresa de algodón y 0,03 mg por compresa de algodón un efecto antiinflamatorio destacado. Un efecto sobre el timo, las cápsulas suprarrenales y el peso corporal se presentan en esta forma de administración y en este ensayo sólo a partir de dosis de 0,3 mg/compresa de algodón. Los nuevos compuestos se pueden emplear como agentes antiinflamatorios, especialmente en la dermatología. Asimismo son caliosos productos intermedios para la obtención de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de efecto farmacológico.

De los ésteres son de mencionar especialmente los ésteres de metilo del ácido 2-cloro-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3,20-dioxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico y del ácido 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3,20-dioxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico, y sus derivados 2-des-cloro, como compuestos de actividad especialmente alta.

Los nuevos ésteres de ácido esteroide-17-carboxílico de la presente invención se pueden obtener según la presente invención transformando un ácido carboxílico de fórmula (I) o una sal del mismo, o un derivado funcional transformable en un éster, éste en el éster de ácido carboxílico, y si se desea, en los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos obtenidos, donde el resto hidrocarburo del grupo éster presenta

sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi o aciloxi, estos grupos, en caso dado, se transforman entre sí.

La esterificación según la presente invención de los mencionados ácidos esteroide-17-carboxílicos se puede realizar en forma en sí conocida. Para ello se hace reaccionar, por ejemplo, el ácido libre con un derivado funcional reactivo del alcohol correspondiente, tal como un haluro de alquilo, por ejemplo, un bromuro o cloruro de alquilo, o un sulfato de dialquilo, tal como sulfato dimetílico, en presencia de una base, tal como piridina o lejía sódica, o se hace reaccionar directamente con el alcohol bajo adición de un agente deshidratante, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o cloruro de zinc. Para la obtención del éster de alquilo sencillo, tal como, por ejemplo, el éster de metilo, se pueden hacer reaccionar en forma en sí conocida los ácidos con el diazoalcano correspondiente, por ejemplo, con diazometano, preferentemente en un éter y a temperaturas entre -5° y $+30^{\circ}$, o con la correspondiente O -alquil-N,N'-diciclohexil-iso-tiourea, preferentemente en un medio aprótico y a temperaturas entre 25 y 100° .

Partiendo de las sales metálicas de los ácidos mencionados, especialmente de las sales de metal alcalino, se preparan según el procedimiento de la presente invención los ésteres por reacción con el hidrocarburo halogenado adecuado para la introducción del resto de hidrocarburo deseado, tal como un haluro de alquilo, tal como, por ejemplo, bromuro de metilo, cloruro de etilo o cloruro de bencilo o un sulfato dialquílico, tal como sulfato dimetílico. Se trabaja preferentemente en un medio polar, tal como, por ejemplo, acetona, metiletilcetona, o dimetilformamida, preferentemente a temperaturas entre 25 y 100° .

Los ésteres se pueden preparar también de derivados
funcionales adecuados del ácido 17-esteroide-carboxílico de
fórmula (I), por ejemplo, de los haluros, por reacción con el
correspondiente alcohol o de uno de sus ésteres por reesterifi-
cación.

En los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxíli-
cos obtenidos, que presentan en el componente alcohol, halóge-
no, hidroxilo, alcoxi o aciloxi como sustituyentes, éstos se pue-
den transformar, en caso dado, en forma en sí conocida entre
sí. Así se puede sustituir el grupo hidroxilo por cloro a tra-
vés de un éster de ácido sulfónico, por ejemplo, el mesilato o
tosilato, por reacción con cloruro de litio en acetona, dime-
tilformamida o en un alcohol. El grupo hidroxilo se puede este-
rificar, sin embargo, también en forma en sí conocida con un
ácido carboxílico, de manera que se obtiene el éster del ácido
esteroide-17-carboxílico, donde el componente alcohol represen-
ta un hidrocarburo sustituido por un grupo aciloxi.

Los productos de partida necesarios para la realiza-
ción de los procedimientos de arriba son nuevos y se pueden ob-
tener en forma en sí conocida.

Los ácidos esteroide-17-carboxílicos de fórmula (I),
donde R' significa un grupo hidroxilo libre, y en los cuales R",
además de los significados arriba indicados, también puede te-
ner aquél de un grupo hidroxilo libre o esterificado, se pueden
obtener, por ejemplo, por disociación de cadena lateral me-
diante ácido periódico de las correspondientes 21-hidroxi-preg-
nan-1,4-dien-20-onas en forma en sí conocida. La disociación
a los ácidos 17-carboxílicos en las 21-hidroxi-pregna-1,4-dien-
-20-onas con los sustituyentes o bien enlaces dobles indicados
para la fórmula (I), y donde R' significa un grupo hidroxilo es-

5 terificado o acetalizado, por ejemplo, en aquéllos que llevan un grupo $16\alpha, 17\alpha$ -acetónido, se logra también con bismutato de sodio, por ejemplo, en presencia de ácido acético. En los ácidos esteroide-17-carboxílicos, donde R' significa un grupo hidroxilo libre, éste se puede, si se desea, esterificar en forma en sí conocida y en aquéllos, donde el grupo R' está presente como grupo hidroxilo protegido, se puede transformar, si se desea, éste en un grupo hidroxilo libre. Por otra parte, en los ácidos esteroide-17-carboxílicos obtenidos, con un grupo hidroxilo esterificado en la posición 16, se puede transformar, si se desea, en un grupo hidroxilo libre.

15 Pero esta disociación de la cadena lateral 20,21-cetol al grupo ácido 17-carboxílico se puede realizar también en los compuestos que no llevan ningún átomo 2-cloro, y el átomo 2-cloro se introduce ulteriormente y después, el grupo hidroxilo libre se esterifica o los grupos hidroxilo esterificados se liberan. Se preparan así, preferentemente, compuestos según la fórmula (I) o sus equivalentes con un grupo hidroxilo libre esterificado en la posición 16 y que lleven el grupo 11-hidroxilo.

20 Para la obtención de las sales de los ácidos esteroide-17-carboxílicos se trata, por ejemplo, una solución o una suspensión del ácido en agua o en una mezcla de agua y un alcohol con la cantidad calculada de la base correspondiente, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, o con un carbonato o bicarbonato, y la sal se aísla en forma en sí conocida, por ejemplo, por precipitación con un disolvente adecuado o por cristalización al concentrar la solución salina obtenida o por liofilización.

30 De los ácidos 17α -hidroxioesteroide- 17β -carboxíli-

cos, por ejemplo, aquéllos según la fórmula (I), se pueden obtener los 17 α -ésteres también haciéndolos reaccionar primeramente con el anhídrido correspondiente al grupo éster a introducir, formándose el 17-éster del anhídrido mixto del ácido correspondiente y el ácido esteroide-17-carboxílico. La reacción se realiza preferentemente a temperatura más elevada. El anhídrido mixto se puede disociar entonces solvolíticamente, por ejemplo, al tratar con medios de efecto básico o alcalino, por ejemplo, con ácido acético acuoso o piridina acuosa o dietilamina en acetona.

Los derivados funcionales de los ácidos esteroide-17-carboxílicos mencionados, a utilizar, en caso dado, como productos de partida, se obtienen en forma en sí conocida, así, por ejemplo, el cloruro por reacción con cloruro tionílico, cloruro sulfurílico o tri- o pentacloruro de fósforo.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto, que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa 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.

La presente invención se refiere, además, a preparados farmacéuticos con un éster según la presente invención de un ácido androstadien-17-carboxílico 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.

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 un 0,02 % hasta un 0,2 % de sustancia activa, además a los preparados para la administración oral, por ejemplo, tabletas, gráneas y cápsulas, y para administración parenteral.

5 Las cremas son emulsiones de aceite-en-agua, que presentan más de un 50 % de agua. Como base oleagosa se emplea, en primer lugar, alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol laurílico, cetílico o estearílico, ácidos grasos, por ejemplo, ácido palmitínico o ácido estearínico, ceras líquidas hasta sólidas, por ejemplo, miristato isopropílico, cera de lana o cera de abejas, y/o hidrocarburos, por ejemplo, vaselina (Petrolatum) o aceite de parafina. Como emulsionantes entran en consideración las sustancias tensioactivas con propiedades principalmente hidrófilas, tales como los correspondientes emulsionantes no iónicos, por ejemplo, los ésteres de ácido graso de polialcoholes o los productos de adición de óxido etilénico de los mismos, tales como ésteres de ácido graso poliglicérico, ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitano (Tweens), además ésteres de ácido graso o de alcohol graso de polioxietileno, o los correspondientes emulsionantes iónicos, tales como sales de metal alcalino de sulfatos de alcohol graso, por ejemplo, sulfato laurílico de sodio, sulfato acetílico de sodio o sulfato estearílico de sodio, que generalmente se emplean en presencia de alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcohol estearílico. Aditivos a la fase acuosa son, entre 20 otros, los agentes que evitan el secado de las cremas, por ejemplo, polialcoholes, tales como glicerina, sorbita, propilenglicol y/o polietilenglicoles, además agentes de conservación, odorantes, etc.

30 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 de fase acuosa. Como fase grasa entran en consideración, en primer lugar, los hidrocarburos por ejemplo, vaselina, aceite de parafina y/o parafinas duras, que para mejorar la capacidad ligadora de agua contienen preferentemente compuestos hidroxil adecuados, tales como alcoholes grasos o ésteres de los mismos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcoholes de cera de lana, por ejemplo, cera de lana. Los emulsionantes son sustancias lipófilas correspondientes, tales como ésteres de ácido graso de sorbitano (Spans), por ejemplo, oleato de sorbitano y/o isoestearato de sorbitano. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, agentes retenedores de la humedad, tales como polialcoholes, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sorbita y/o polietilenglicol, así como agentes de conservación, odorantes, etc.

Los ungüentos grasos son anhidro y contienen como base especialmente hidrocarburos, por ejemplo, parafina, vaselina y/o parafinas líquidas, además grasas naturales o parcialmente sintéticas, por ejemplo, triglicéridos de ácido graso de coco, o, preferentemente, aceites endurecidos, por ejemplo, aceite de cacahuste o de ricino hidrogenados, además ésteres parciales del ácido graso de la glicerina, por ejemplo, mono- y di-estearato de glicerina, así como, por ejemplo, los mencionados en relación con los ungüentos, alcoholes grasos elevadores de la capacidad receptora de agua, emulsionantes y/o aditivos.

Las pastas son cremas y ungüentos con componentes pulverulentos absorbentes de las segregaciones, tales como óxidos de metal, por ejemplo, óxido de titanio o de zinc, además talco y/o silicatos de aluminio, que tienen por cometido ligar la

humedad existente o las segregaciones.

Las espumas se administran a partir de recipientes de presión y son emulsiones de aceite-en-agua líquidas presentes en forma de aerosol, empleándose como agentes de propulsión hidrocarburos halogenados, tales como alcanos inferiores de clorofluor, por ejemplo, diclorodifluorometano y diclorotetrafluoretano. Como fase oleaginosa se emplean, entre otros, hidrocarburos, por ejemplo, aceite de parafina, alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico, éster de ácido graso, por ejemplo, miristato isopropílico, y/u otras ceras. Como emulsionantes se emplean, entre otros, mezclas de aquéllos con propiedades principalmente hidrófobas, tales como ésteres de ácido graso de polioxietilenosorbitano (Tweens), y de aquéllos con propiedades principalmente lipófilas, tales como ésteres de ácido graso de sorbitano, (Spans). A esto se les agregan los aditivos usuales, tales como agentes de conservación, etc.

Las tinturas y soluciones presentan en la mayoría de los casos una base acuoso-etanólica, a la que, entre otros, se le han agregado polialcoholes, por ejemplo, glicerina, glicoles y/o polietilenglicol como medio retenedor de la humedad para reducir la evaporación y sustancias re-engrasadoras, tales como ésteres de ácido graso con polietilenglicoles inferiores, es decir, sustancias lipófilas, solubles en mezcla acuosa, como sustitución para las sustancias grasas extraídas de la piel por el etanol, y, en caso necesario, otros agentes auxiliares y aditivos.

La obtención de los preparados farmacéuticos de aplicación topical se efectúa en forma conocida, por ejemplo, por disolución o suspensión de la sustancia activa en la base o en una parte de la misma, si es necesario. Al administrar la sug

tancia activa como solución, ésta se disuelve por regla general antes del emulsionado en una de las dos fases; al administrar la suspensión, ésta se mezcla después del emulsionado con una parte de la base y después se agrega el resto de la formulación.

Además de los preparados farmacéuticos de administración topical, entran también aquéllos en consideración para la administración enteral, por ejemplo, oral, así como parenteral a los seres de sangre caliente, que contienen la sustancia farmacológicamente activa sola o junto con un excipiente de aplicación farmacéutica. Estos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 0,01 % hasta un 10 % de sustancia activa y son preparados en forma de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas. Estas se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos tradicionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización.

La dosificación de la sustancia activa depende de la especie del ser de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

La presente invención se refiere asimismo a la aplicación de los nuevos ésteres de los ácidos carboxílicos 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 a emplear localmente, generalmente en forma de preparados farmacéuticos, especialmente en forma de preparados farmacéuticos de aplicación topical.

Los nuevos ésteres de los ácidos carboxílicos de la fórmula (I) de la presente solicitud, se pueden emplear también

como aditivos a los piensos.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos a continuación. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5 Ejemplo 1

2 g de ácido 2-cloro-9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico se disuelven en 10 cc de metanol y 5 cc de cloruro metilénico y se mezcla con solución etérica de diazometano en exceso. El producto en bruto obtenido por evaporación suministra, según cromatografía en 30 veces su cantidad de gel de sílice con tolueno-éster acético (95 : 5) el éster metílico del ácido 2-cloro-9 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico puro, que, después de recrystalizar en cloruro metilénico/éster, funde a 213 - 214°.

15 El 17-propionato de ácido 2-cloro-9 α -flúor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico, empleado como producto de partida, se puede obtener, entre otras, de la manera siguiente:

20 Una solución de 2 g de 2-cloro-9 α -flúor-11 β , 17 α -21-trihidroxi-16 β -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona (obtenido por cloración de 21-acetato de betametansa con cloro en ácido propiónico, disociación de 1 mol de ácido clorhídrico con piridina y ulterior saponificación suave con carbonato potásico) en 25 80 cc de dioxano se mezcla con 5 g de ácido periódico en 40 cc de agua y se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de agregar 60 cc de agua se evapora el dioxano en vacío a la trompa de agua, el ácido 2-cloro-9 α -flúor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico precipitado se separa por filtración, se seca bien, a continua
30

ción se disuelve en 32 cc de piridina y a -10° se mezcla con 8 cc de una solución enfriada con hielo, compuesta de 25 cc de tolueno absoluto y 1,9 cc de cloruro de ácido propiónico y se deja reposar durante 18 horas a -10° . Después de verter sobre 200 cc de agua de hielo se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloroformo. La fase orgánica secada y evaporada en el vacío a la trompa de agua suministra el ácido 2-cloro-9 α -flúor-11 β -hidroxi-17-propioniloxi-16 β -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico amorfo, que se somete directamente a la metilación arriba descrita.

Ejemplo 2

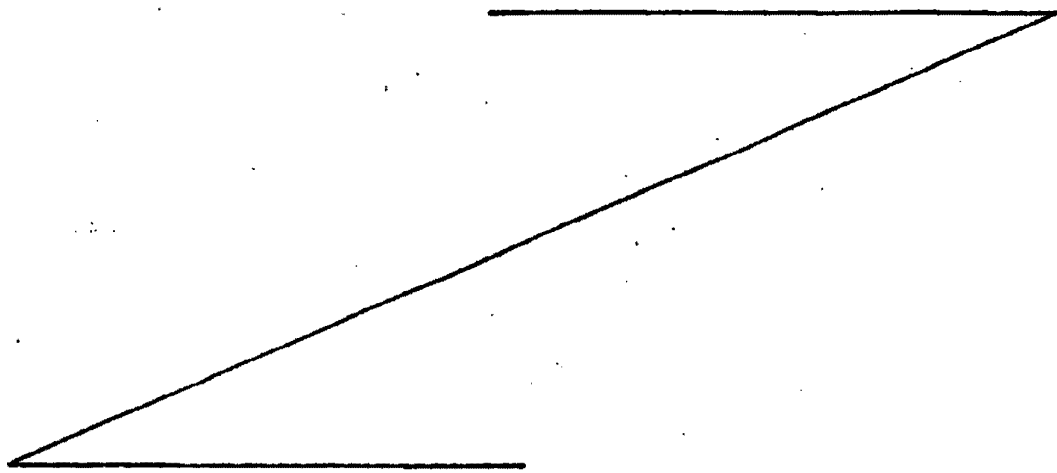
5 g de ácido 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico se disuelven en 100 cc de metanol y 25 cc de cloruro metilénico y se esterifica con una solución etérica de diazometano. El producto en bruto obtenido por evaporación suministra después de cromatografiar en 30 veces su cantidad de gel de sílice con tolueno-éster acético (90 : 10), el éster metílico del ácido 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico puro, que, después de cristalizar en cloruro metilénico/éter, funde a 269° . El ácido 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico, empleado como producto de partida, se puede obtener, entre otras, de la manera siguiente:

Una solución de 5 g de 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-11 β -17 α -21-trihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona (obtenible, por ejemplo, por cloración del derivado correspondiente no clorado en la posición 2 con cloro y disociación de hidrógeno clorado, por ejemplo, mediante piridina, en forma en sí co-

nocida) en 200 cc de dioxano se mezcla con una solución de 12,5 g de ácido periódico en 100 cc de agua y se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de agregar 150 cc de agua se evapora el dioxano en vacío a la trompa de agua.

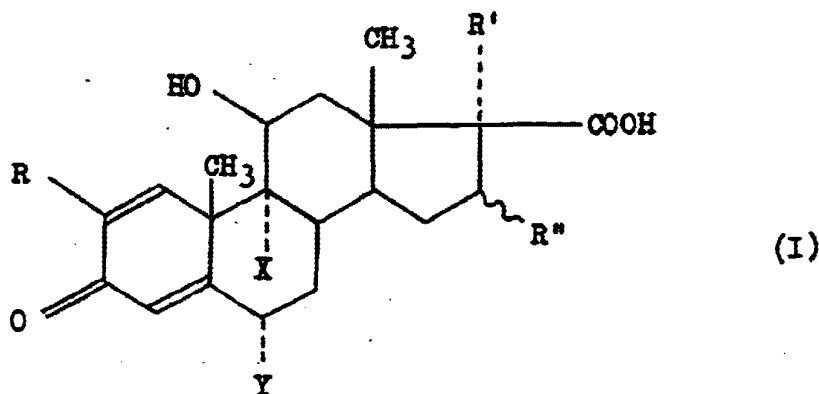
5' El ácido 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico separado por filtración, y bien secado, se disuelve en 85 cc de piridina y a -10° se mezcla con 20 cc de una solución enfriada con hielo, compuesta de 25 cc de tolueno absoluto y 1,9 cc de cloruro de ácido propiónico y se deja reposar durante 18 horas a -10°. Después de verter sobre 500 cc de agua de hielo se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloroformo. La fase orgánica secada y evaporada en el vacío a la trompa de agua suministra el ácido 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico amorfo.

15 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.



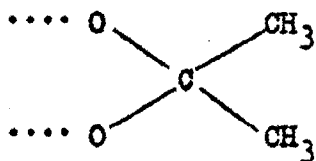
REIVINDICACIONES

1º.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos androstadien-17-carboxílicos de fórmula



15

donde R' significa un grupo hidroxilo libre o esterificado con un ácido carboxílico con un máximo de 7 átomos de carbono, R'' significa un grupo metilo en la posición α ó β o el grupo metileno y R' junto con R'' significa el grupo $16\alpha, 17\alpha$ -dihidroxiacetónico



25

R = H ó Cl, y donde X e Y, en cada caso, significan hidrógeno, cloro o flúor, bajo la condición de que como mínimo uno de estos sustituyentes sea uno de estos halógenos cuando R = Cl, e Y = Cl ó F y X = H ó Cl cuando R = H, y de que el grupo de éster de ácido androstadien-17-carboxílico no presente más de

30

11 átomos de carbono, caracterizado porque un ácido carboxílico de fórmula (I) o una sal del mismo o un derivado funcional del mismo transformable en un éster, se transforma en el éster de ácido carboxílico, y, si se desea, en los ésteres obtenidos

de los ácidos esteroide-17-carboxílicos, donde el resto hidrocarburo del grupo éster presenta sustituyentes de halógeno, hidroxí, alcoxi o aciloxi, estos grupos, en caso dado, se transforman entre sí.

5 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido libre se hace reaccionar con un derivado funcional reactivo de un alcohol en presencia de una base, o una sal de metal alcalino del ácido con un haluro alquílico o sulfato alquílico.


10 3º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de los ésteres de metilo el ácido libre se trata con diazometano.

15 4º.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1, donde los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos se derivan de alcoholes insustituidos o sustituidos por halógeno, hidroxí, alcoxi o aciloxi.

20 5º.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1, donde los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos se derivan de alcoholes alifáticos inferiores con 1 - 5 átomos de carbono.

25 6º.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1, donde los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos se derivan de alcoholes divalentes o trivalentes o de halogenohidrinás.

30 7º.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1, donde un grupo hidroxí R' esterifica



do es el grupo formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi, trimetilacetoxi, dietilacetoxi o el grupo caproniloxi.

5 8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara el éster de metilo del ácido 2-cloro-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3,20-dioxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico.

10 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara el éster de metilo del ácido 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3,20-dioxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico.

15 10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara el éster de metilo del ácido 9 α -cloro-6 α -flúor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico-17-propionato.

11ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácidos androstadien-17-carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 18 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 1 MAR. 1978

CIBA-GEIGY AG
I. E. GOMEZ ACEBO Y COMBOS
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

