



ESPAÑA

6 NOV. 1978

ES

NUMERO

461.263

A1

FECHA DE PRESENTACION

1-AGOSTO-1977

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
711.042	2-8-1976	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J / A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 21,21-DIHALO ESTEROIDES "

71 SOLICITANTE (S)
SYNTEX (U.S.A.) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
3401 Hillview Avenue - Palo Alto, CA 94301 - Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)
Tsung-tee Li, de nacionalidad china; Michael Marx y Lewis Throop, ambos de nacionalidad estadounidense.

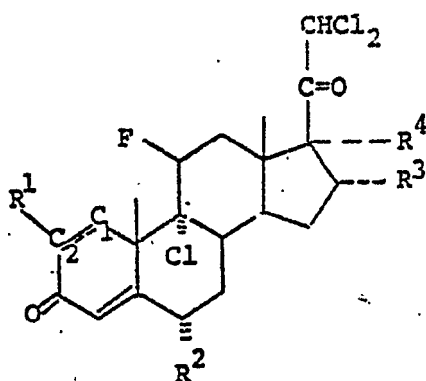
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

1 Esta invención se refiere a una clase nueva de
esteroides 16alfa, 17alfa-acetónicos, que están sustitui-
dos con 21,21-dihalo. Más específicamente estos son com-
puestos identificados como 21,21-dihalo-16alfa, 17alfa-
5 isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-dionas y los co-
rrespondientes pregn-4-enos, que pueden tener un substitu-
yente 6alfa-halo, 9-alfa,fluoro^o o cloro y un substituyente
11beta-hidroxi u 11beta-cloro. Los compuestos de la in-
vención son útiles como anti-inflamatorios tópicos. La
10 invención se refiere también a un proceso para obtener los
compuestos de esta invención, que comprende formular en
la posición 21 un esteroide $\Delta^{1,4,9(11)}$, que tiene ya sea
un substituyente halo, o bien, substituyentes no halo en
la posición 21, halogenando, desformilando subsecuentemen-
15 te y reaccionando en la doble ligadura 9(11), para formar
los compuestos de la invención.

Se sabe, por medio de la Patente de los Estados
Unidos de Norteamérica, 3.236.866 de Ringold y Edwards,
que los 21,21-difluoro- Δ^1 -pregnenos, son útiles como
20 agentes progestacionales y como tales, demuestran activi-
dad anti-androgénica, anti-estrogénica, y anti-gonadotró-
pica. También se sabe, de la Patente de los Estados Uni-
dos de Norteamérica 3,681.405, concedida el 1º de Agosto
de 1972 a Laurent y Socios, que ciertos esteroides 21,21-
25 dicloro, tienen actividad anti-inflamatoria. Los compues-
tos están representados por la fórmula:



en donde:

R^1 es hidrógeno o cloro;

R^2 es hidrógeno, fluor o metilo;

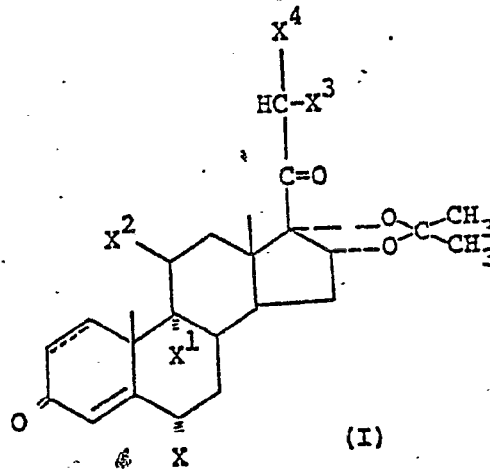
R^3 es hidrógeno o metilo;

R^4 es hidrógeno o un grupo hidroxí, libre o esterrificado; y

$C_1 \text{---} C_2$ representa una ligadura sencilla o do-
ble, uniendo los átomos de carbono en la posición 1 y 2.

Se sabe además, que los esteroides 21,21-diyodo,
-dibromo y dicloro, son útiles como intermediarios en
la preparación de ciertos compuestos esteroides. Ver,
por ejemplo, la Patente Canadiense 769.025; Patente Fran-
cesa 1,243.528; Patente Norteamericana 2.715.621; Paten-
te Norteamericana 2.752.366 y la Patente Alemana DT2225658
esta última patente divulgando los compuestos 21,21-diyodo,
que son útiles para la preparación de triamcinalona,
fluocinolona, dexametasona, betametasona y parametasona.

Un aspecto de esta invención, es un compuesto se-
leccionado de aquellos representados por la fórmula:



en donde:

X es flúor, cloro o hidrógeno;

X¹ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

X² es hidroxí o puede ser cloro, cuando X¹ es cloro;

X³ y X⁴ son, independientemente, flúor, cloro o bromo; y

la línea de rayas entre C-1 y C-2, indica que la ligadura entre C-1 y C-2, es una ligadura sencilla o doble. De entre los compuestos abarcados por la fórmula genérica, el compuesto preferido se seleccionan, de aquellos representados por la fórmula (I), en donde X³ y X⁴ son, independientemente, flúor o cloro y X, X¹, X² y la línea de rayas, son como se definieron previamente.

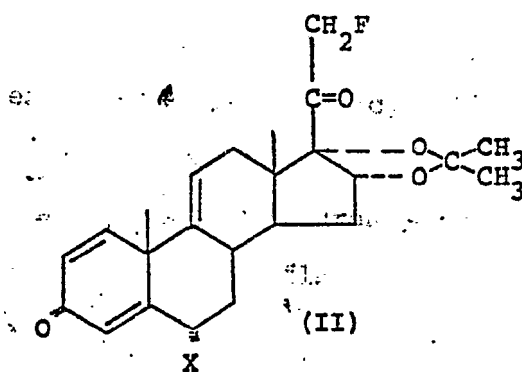
Otro aspecto de esta invención, es un método para el tratamiento de una condición inflamada en los mamíferos, y este método comprende aplicar tópicamente, por lo menos, un compuesto a la condición inflamada.

Todavía otro aspecto de la invención, es la combinación anti-inflamatoria de, por lo menos, un compuesto

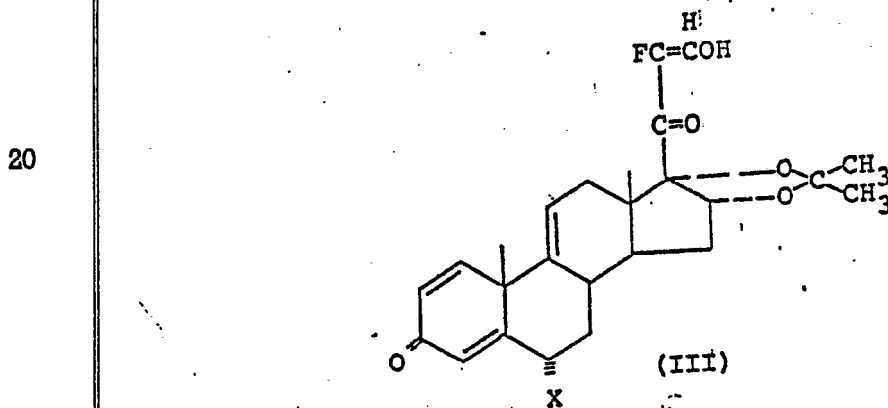
1 de esta invención con un portador adecuado, farmacéutica-
mente aceptable.

Otro aspecto de esta invención, es un proceso
que comprende:

5 (a) reaccionar un agente formilante, con un com-
puesto representado por la fórmula:



15 en donde: X es flúor, cloro o hidrógeno, para formar un
compuesto representado por la fórmula:



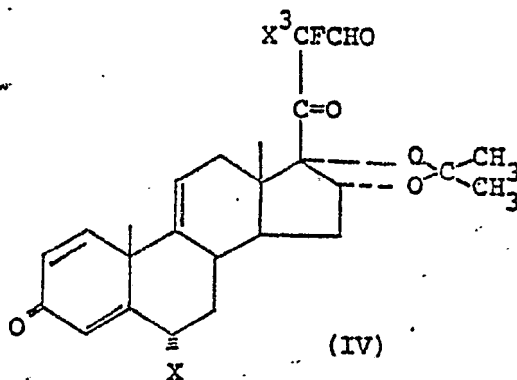
25 en donde: X es como se definió previamente;

(b) reaccionar el compuesto representado por la
fórmula (III), con un agente halogenante, para formar
un compuesto representado por la fórmula:

30

1

5



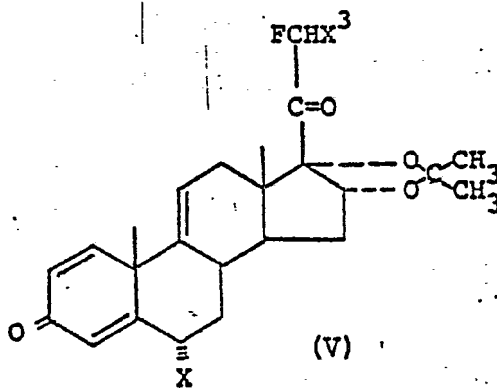
10

en donde: X es como se definió previamente y X³ es cloro o bromo;

15

(c) reaccionar el compuesto representado por la fórmula IV con un agente desformilante, para formar un compuesto representado por la fórmula:

20



25

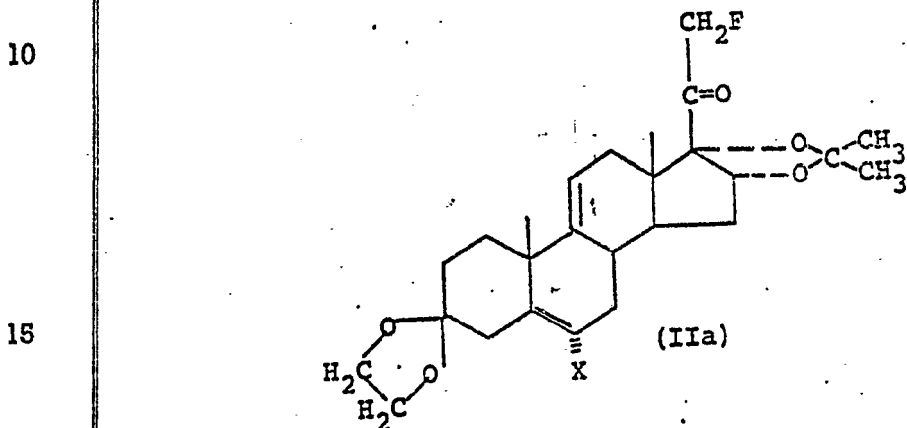
en donde: X y X³, son como se definieron previamente;

30

(d) tratar el compuesto de la fórmula V, con un reactivo o reactivos adecuado(s), como se describe más adelante, para formar un compuesto 21-fluoro-21-halo de esta invención, representado por la fórmula (I), en donde X, X¹, X² y X³, son como se definieron previamente; y

1 (e) opcionalmente, si los esteroides Δ^4 de la
invención, se desean, se reduce la C_1-C_2 doble a una li-
gadura sencilla.

5 Alternativamente, se pueden obtener los esteroides
 Δ^4 , procediendo mediante las etapas (a)-(d), pero
substituyendo un derivado de cetal etilénico, por el com-
puesto representado por la fórmula (II), es decir, un
compuesto representado por:



20 hidrolizando luego el cetal, para formar un esteroide
21-fluoro-21-halo- Δ^4 de la fórmula (I). El esteroide
 $\Delta^{1,4}$ de la fórmula (I), se obtiene posteriormente al
formar una ligadura insaturada entre C_1 y C_2 , tal como se
discute más adelante.

25 Los esteroides 21,21-difluoro de la invención, se
obtienen reaccionando un compuesto representado por la
fórmula (IV), con un agente fluorante, para substituir
flúor por el grupo X^3 , en el carbono 21.

Los esteroides 21,21-dicloro o 21,21-dibromo de
la invención, se preparan por:

30 (a) formilando 16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxi-

1 pregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona apropiada, para formar el correspondiente compuesto que tiene un grupo hidroximetileno en la posición 21;

5 (b) halogenando el producto de la etapa previa, para formar el correspondiente esteroide 21,21-dihalo-21-formilo;

 (c) desformilando, para formar el correspondiente compuesto 21,21-dihalo;

10 (d) tratando⁶ el producto resultante, para agregar los substituyentes deseados, en las posiciones 9alfa y 11beta-; y

 (e) opcionalmente, reducir la ligadura Δ^1 .

15 Los esteroides 21-bromo-21-cloro se preparan similarmente, excepto que en la etapa (b) inmediatamente anterior, el compuesto se clora (o bromo), para dar el esteroide 21-cloro (o 21-bromo)-21-formilo, luego bromado (o clorado) para dar el esteroide 21-cloro-21-bromo-21-formilo.

20 Los compuestos de esta invención muestran efectos antiinflamatorio tópico potencial elevado y sistémico reducido, tales como, efectos de actividad timolítica y de adelgazamiento de la piel.

25 Los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, son aquellos representados por la fórmula (I), en donde:

 X es hidrógeno, flúor o cloro;

X^1 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

X^2 es hidroxil o puede ser cloro, cuando X^1 es cloro;

30

1 X³ y X⁴ son, independientemente, flúor, cloro o bromo; y

5 la línea de rayas entre C-1 y C-2, representa una ligadura sencilla doble. Así, los compuestos que caen dentro del alcance de las cláusulas, incluyen los siguientes compuestos, que son denominados como 16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-dionas o 16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-dionas, con los substituyentes sobre las posiciones 6alfa-, 9alfa-, 11beta-, 21-, designándose en orden alfabético:

10 Esteroides $\Delta^{1,4}$.

6alfa, 21,21-trifluor-11beta-hidroxi-16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

15 21-cloro-6alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi- 16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20diona;

21-bromo-6alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

20 21,21-dicloro-6alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

21-bromo-21-cloro-6alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

25 21,21-dibromo-6alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

6alfa,9alfa,21,21-tetrafluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

30 21-cloro-6alfa,9alfa,21-trifluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-diona-3,20-diona;

1 21-bromo-6alfa,9alfa,21-trifluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-
diona;

5 21,21-dicloro-6alfa,6alfa-difluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-
diona;

21-bromo-21-cloro-6alfa, 9alfa-difluoro-11beta-
hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-
3,20-diona;

10 21,21-dibromo-6alfa,9alfa-difluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-
diona;

15 9alfa-cloro-6alfa,21,21-trifluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-
diona;

9alfa,21-difloro-6alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-
diona;

20 21-bromo-9alfa-cloro-6alfa,21-difluoro-11beta-
hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-
dieno-3,20-diona;

25 9alfa,21,21-tricloro-6alfa-fluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilideno-dioxipregna-1,4-dieno-3,20-
diona;

6alfa,21,21-trifluoro-9alfa,11beta-dicloro-16al-
fa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

9alfa,11beta,21-tricloro-6alfa,21-difluoro-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

30 21-bromo-9alfa,11beta-dicloro-6alfa,21-difluoro-

1 16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

9alfa,11beta,21,21-tetracloro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

5 6alfa-cloro-21,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

6alfa,21-dicloro-21-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

10 21-bromo-6alfa-cloro-21-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

6alfa,21,21-tricloro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

15 6alfa-cloro-9alfa,21,21-trifluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa,-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

6alfa,21-dicloro-9alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

20 21-bromo-6alfa-cloro-9alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

6alfa,21,21-tricloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

25 6alfa,9alfa-dicloro-21,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

30 6alfa,9alfa-tricloro-21-fluoro-11beta-hidroxi-

1 16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

21-bromo-6alfa,9alfa-dicloro-21-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

5 6alfa,9alfa,21,21-tetracloro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

10 6alfa,9alfa,11beta-tricloro-21,21-difluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

6alfa,9alfa,11beta,21-tetracloro-21-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilideno-dioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

15 21-bromo-6alfa,9alfa,11beta-tricloro-21-cluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

6alfa,9alfa,11beta,21,21-pentacloro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

20 9alfa,21,21-trifluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

21-cloro-9alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

25 21,21-dicloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilideno-dioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

9alfa,11beta-dicloro-21,21-difluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

9alfa,11beta,21-tricloro-21-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

30 9alfa,11beta,21,21-tetracloro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

1 9alfa-bromo-6alfa,21,21-trifluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

5 9alfa,-bromo-6alfa-cloro-21,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

9alfa-bromo-21,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

10 9alfa-bromo-21-cloro-6alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

9alfa-bromo-21,21-dicloro-6alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

15 9alfa-bromo-6alfa, 21,21-trifluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

21,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

20 9alfa-bromo-21-cloro-21-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

21,21-dicloro-6alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona;

25 Esteroides Δ^4 .

21,21-dicloro-6alfa,9alfa-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-4-eno-3,20-diona;

30 21-bromo-21-cloro-6alfa,9alfa-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-4-eno-3,20-diona;

- 1 6alfa,21,21-trifluoro-9alfa-cloro-11beta-hidroxi-
16alfa-17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
 21-bromo-9alfa-cloro-6alfa,21-difluoro-11beta-
hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-
5 3,20-diona;
 9alfa,21-21-tricloro-6alfa-fluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
 6alfa,21,21-trifluoro-9alfa,11beta-dicloro-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
10 9alfa, 11beta,21-tricloro-6alfa-21-difluoro-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
 21-bromo-9alfa,11beta-dicloro-6alfa,21-difluoro-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
 9alfa,11beta-21,21-tetracloro- 16alfa,17alfa-
15 isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
 6alfa-cloro-21,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
 6alfa,21-dicloro-21-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
20 6alfa-cloro-9alfa, 21,21-trifluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
 6alfa,21-dicloro-9alfa,21-dicloro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
 21-bromo-6alfa-cloro-9alfa,21-difluoro-11beta-
25 hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-4-eno-
3,20-diona;
 6alfa,21,21-tricloro-9alfa-fluoro-11beta-hidro-
xi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-dio-
na;
30 6alfa,9alfa-dicloro-21,21-difluoro-11beta-hidroxi-

1 16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
6alfa,9alfa,21-tricloro-21-fluoro-11beta-hidroxi-

16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;
21-bromo-6alfa-9alfa-dicloro-21-fluoro-11beta-

5 hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipreg-4-eno-
3,20-diona

6alfa,9alfa,21,21-tetracloro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilideno-dioxipregn-4-eno-3,20-
diona;

10 6alfa,9alfa,11beta-tricloro-21,21-difluoro-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;

6alfa,9alfa-11beta-21-tetracloro-21-fluoro-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;

15 6alfa-bromo-21-cloro-9alfa,21-difluoro-11beta-
hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-4-eno-
3,20-diona;

6alfa,21,21-trifluoro-11beta-hidroxi-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;

20 21-cloro-6alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;

21,21-dicloro-6alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;

25 6alfa,9alfa-21,21-tetrafluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;

21-cloro-6alfa,9alfa,21-trifluoro-11beta-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregn-4-eno-3,20-diona;

y otros esteroides Δ^4 , correspondientes a los esteroides
 $\Delta^{1,4}$ mencionados anteriormente.

30 De los compuestos indicados anteriormente en

1 forma amplia, el grupo que es particularmente valioso y por
consiguiente, el preferido, incluye los compuestos re-
presentados por la fórmula (I), en donde X^3 y X^4 son selec-
5 y X , X^1 , X^2 y la línea de rayas entre C_1 y C_2 , son como
se describieron en esta sección, anteriormente. Un sub-
grupo especialmente preferido, es aquel en el cual X es flúor;
 X^1 es flúor o cloro; X^3 es flúor; X^4 es flúor o cloro y
 X^2 es como se describió previamente.

10

Proceso de Preparación.

15

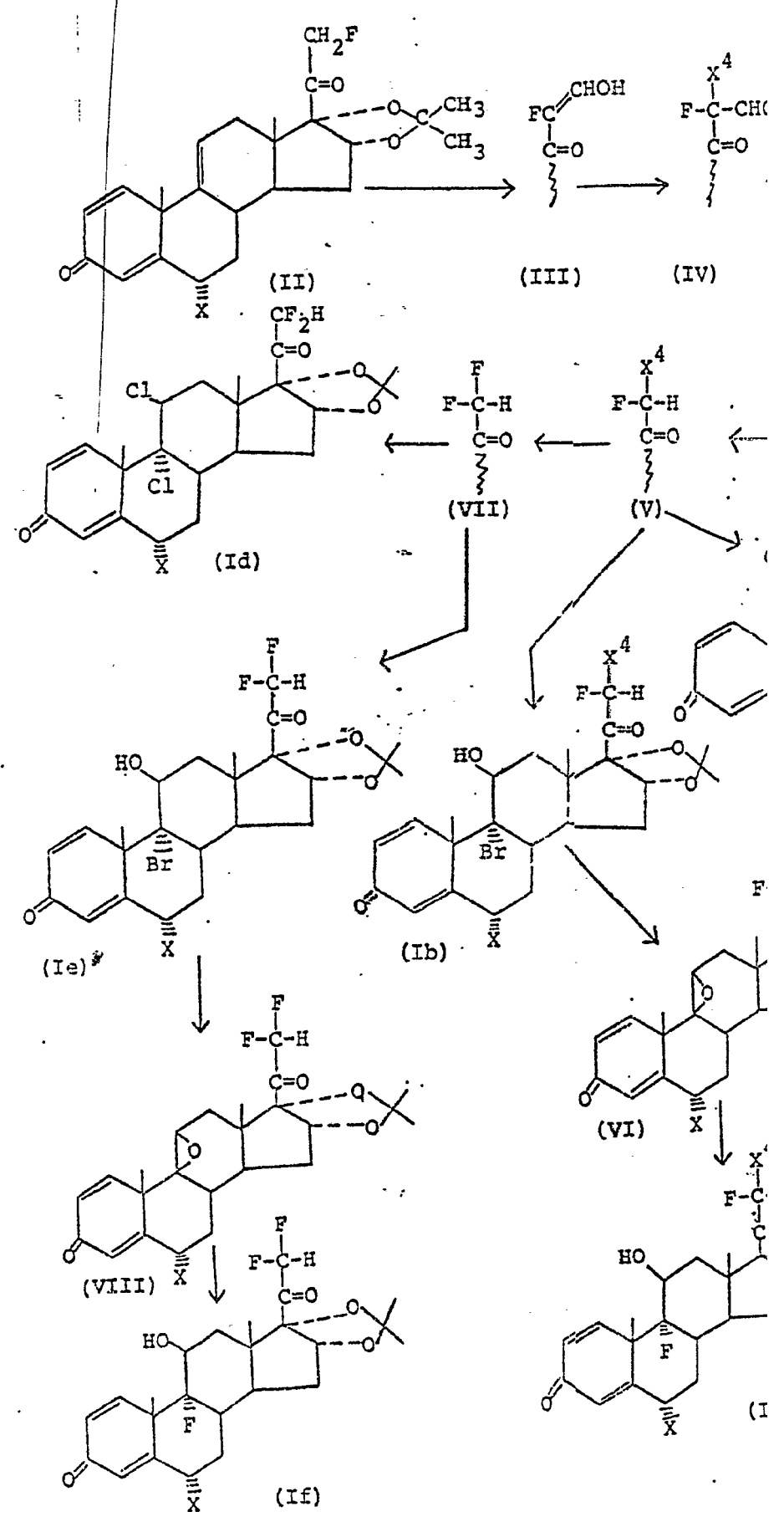
La esencia del aspecto de proceso de esta inven-
ción, está basada en el descubrimiento de que ciertos
compuestos 16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregna-
1,4,9(11)-trieno-3,20-dionas conocidas, que están subs-
tituidos con un átomo de flúor en la posición 21, o no
20 tienen flúor en la posición 21, pueden ser 21-formiladas,
halogenadas y desformiladas para formar intermediarios
nuevos, a partir de los cuales se obtienen los compuestos
anti-inflamatorios nuevos, de esta invención. El Esque-
ma de reacción A ejemplifica una faceta del proceso para
preparar los compuestos de esta invención. En este esque-
ma de reacción, la línea ondulada, indica que el resto de
la molécula del esteroide permanece sin cambio.

25

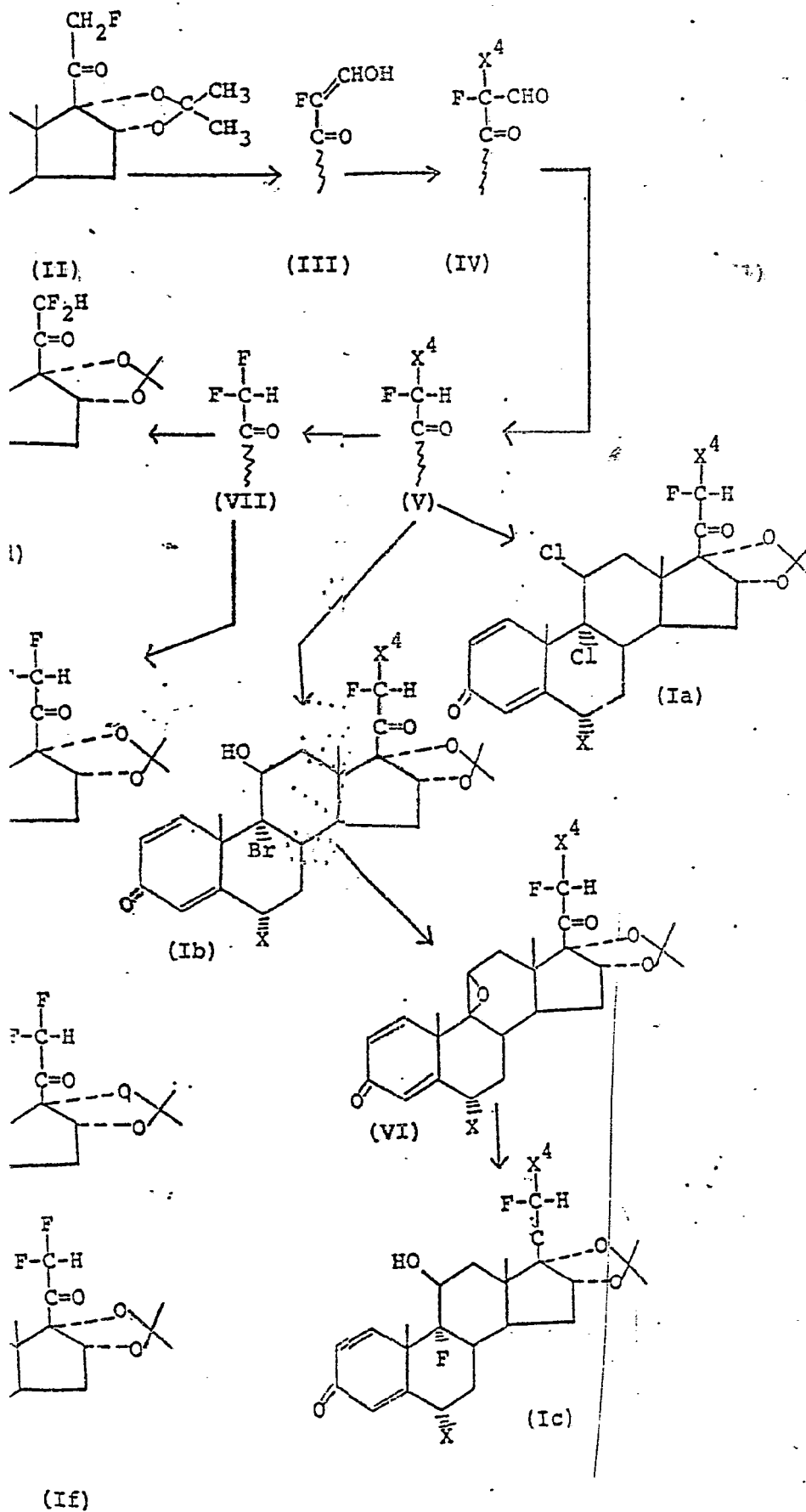
30

ESQUEMA DE REACCION A

1
5
10
15
20
25
30



ESQUEMA DE REACCION A



1 Un aspecto del proceso de esta invención, compren
de: (a) tratar un compuesto (II), que está substituido
con un átomo de flúor, sobre el carbono 21 de la cade-
na del esteroide con un agente formilante, para formar
5 un compuesto de la fórmula (III) (b) tratar el compuesto
de la fórmula (III), con un agente halogenante adecuado,
para formar un compuesto 21-fluoro-21-halo (IV), tenien-
do también un grupo formilo unido a C₂₁; y (c) desformi-
lar el compuesto, por ejemplo, el grupo formilo se eli-
10 mina para formar un compuesto, indicado con la fórmula
(V).

El compuesto de la fórmula (V-), puede tratarse
con un agente clorante adecuado, para formar un compuesto
de la fórmula (Ia), o puede tratarse, para formar 9alfa,
15 11beta-bromhidrina de la fórmula (Ib), que a su vez, es
epoxidada y luego hidroflluorada, para formar una 9alfa,11be-
ta-fluorhidrina de esta invención, representada por la fór-
mula (Ic).

(a) en la primera etapa del proceso de esta in-
20 vención, el material de partida 16alfa,17alfa-isopropili-
denodioxipregna-1,4-9,(11)-trieno-3,20-diona, que está
substituida en la posición 21 con un substituyente flúor
y de preferencia, con un substituyente 6alfa-flúor o 6alfa-
25 cloro, se mezcla con una base escindida adecuada, tal co-
mo, N-isopropil-N-litio-ciclohexilamina (formada al reac-
cionar isopropilciclohexilamina con litio alquílico nor-
mal, en un solvente aprótico apropiado, tal como, una
mezcla de tetrahidrofurano y triamida hexametilfosfórica
30 u otros éteres adecuados, tales como glima, dioxano,
tetrahidropirano (THP) y similares), N-litio-di-isopropi-

1 lamina, N-litio-bis-1,1,1-trimetilsililamina. Los reac-
tivos se agitan juntos, de preferencia en una atmósfera
inerte, tal como, nitrógeno o argón, a temperaturas
de 10 a 50°C., aproximadamente, de preferencia a 20°-25°C.
5 aproximadamente, durante 5 a 24 horas. Un agente formi-
lante adecuado, tal como, formiato de etilo, se agrega
y se continúa la reacción durante un tiempo suficiente
para formar un compuesto representado por la fórmula
(III). Generalmente, ~~este~~ será de 2 a 10 horas aproxima-
10 damente, de preferencia de 4 o 5 horas aproximadamente.
El producto resultante se puede extraer y cristalizar
luego usando métodos bien conocidos en la técnica, para
este proceso particular.

15 (b) una vez que el producto de reacción represen-
tado por la fórmula (III), se obtiene, este se reacciona
con, por lo menos, una cantidad equimolar de un agente
halogenante, por ejemplo: (i) un agente clorante adecua-
do, tal como, cloruro de cobre con cloruro de litio, hi-
poclorito butílico terciario, cloruro de sulfinilo y si-
20 milares; (ii) un agente bromante adecuado, tal como, bro-
muro cúprico y similares, o (iii) un agente fluorante
adecuado, tal como, hipofluorito trifluorometílico, fluo-
ruro perclorílico y similares, en un solvente adecuado,
tal como, formamida dimetílica, cloroformo, tetrahidro-
25 furano y similares. Generalmente, la reacción tendrá lu-
gar a una temperatura de 25° a 100°C, aproximadamente,
de preferencia de 40°C a 50°C. aproximadamente, durante
la primera parte de la reacción y luego entre 70°C y
30 90°C. durante la última parte de la reacción. La reac-
ción se completará en dos a diez horas aproximadamente,

1 de preferencia tres horas a la temperatura más baja y
una hora a la temperatura más elevada.

5 (c) El esteroide 21-fluoro-21-cloro (-21-bromo
o 21-difluoro)-21-formílico resultante (IV), se reacciona
con un exceso molar de un agente desformilante, tal co-
mo, un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxi-
do de sodio o potasio), un hidróxido alcalino-térreo (por
ejemplo, hidróxido de bario) y similares, en un solven-
te adecuado, tal como, etanol, metanol, éter, agua y
10 similares o mezclas de los mismos. Esta reacción tendrá
lugar, generalmente a entre -10° y $+10^{\circ}$ C., de preferen-
cia a 0° C, durante un periodo suficiente para completar
la reacción, el cual es generalmente de 1 a 5 horas, de
preferencia de 2 a 3 horas aproximadamente. La purifica-
15 ción y recristalización, se puede efectuar usando proce-
dimientos conocidos en la técnica.

Un método alternativo para preparar un esteroide
21,21-difluoro, tal como, (Id), (Ie) o (If), es tratar
el producto resultante, si está presente un 21-bromo o
20 21-cloro, con un agente fluorante adecuado, tal como,
fluoruro de tetrametilamonio, en un solvente apropiado,
tal como, sulfolano, a la temperatura apropiada, por
ejemplo, entre 40° y 120° C. aproximadamente, de prefe-
25 rencia entre 70° y 90° C. aproximadamente, durante un pe-
ríodo suficiente para completar la reacción, por ejemplo
generalmente de 2 a 10 horas aproximadamente, de prefe-
rencia de 2 a 3 horas aproximadamente. Después de una
purificación el compuesto 21,21-difluoro resultante (VI)
30 (o el compuesto 21,21-halógeno mezclado) se trata adi-
cionalmente, para formar el correspondiente compuesto

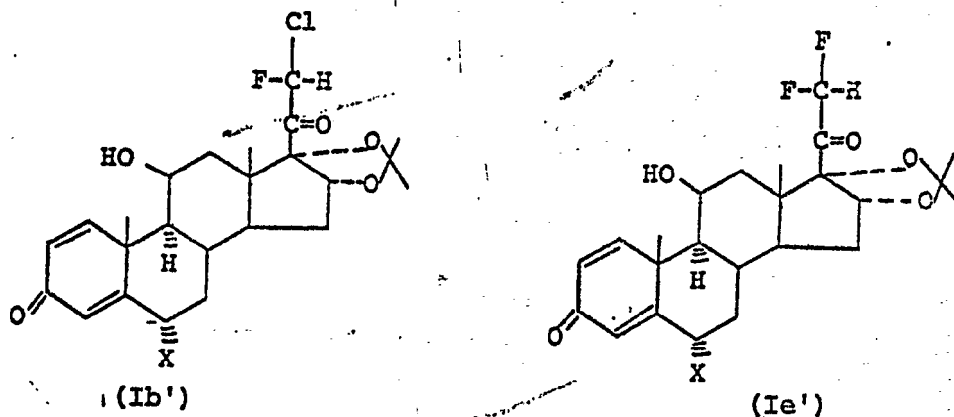
1 9alfa,11beta-dicloro, representado por la fórmula (Id)
(o la fórmula (Ia), en el caso del compuesto 21,21-ha-
lógeno mezclado), por cloración a través de la doble
ligadura entre C-9 y C-11. La etapa de cloración se pue-
5 de llevar a cabo usando procedimientos conocidos en la
técnica, por ejemplo, ver la publicación "Steroids" 5,
615-35 (1965) por Heller y otros.

Generalmente, se burbujea cloro gaseoso a tra-
vés de una solución del reactivo en un hidrocarburo clora-
do, tal como, dicloruro de metileno, en la presencia de
un catalizador base adecuado, tal como, piridina. Gene-
ralmente la adición no toma más de unos cuantos minutos
a entre 20° y 30°C aproximadamente.

15 Un compuesto 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi, repre-
sentado por las fórmulas (Ic) o (If), se forma al epoxi-
dar la ligadura entre los carbonos C-9 y C-11, en las fó-
mulas (V) o (VII). La epoxidación es un procedimiento
de 2 etapas, en el cual un compuesto de esta invención,
representado por las fórmulas (Ib) o (Ie) se prepara,
20 reaccionando (V) o (VII) con dibromantina, junto con
una solución de ácido perclórico diluido. En esta eta-
pa, se forma primero un intermediario que tiene substi-
tuyentes 9alfa-bromo-11beta-hidroxi sobre la estructura
esteroide (Ib) o (Ie), que se puede purificar fácilmente,
25 usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Este
material (ya sea crudo o puro) se deshidrobroma posterior-
mente, usando, por ejemplo, alcohol isopropílico y aceta-
do de potasio a la temperatura de reflujo, durante un tiem-
po suficiente para formar el epóxido, tal como se indica en
30 las fórmulas (VI) y (VIII).

1 El compuesto epóxido resultante, es purificado
luego se reacciona con un agente hidrohalogenante tal
como, ácido flúorhídrico o clorhídrico, para formar un
compuesto 9alfa-halo-11beta-hidroxi, de esta invención.
5 Tales procedimientos de hidrohalogenación, son bien co-
nocidos en la técnica, ver, por ejemplo "Organic Reac-
tions In Steroid Chemistry, Vol. I, editado por J. Fried
y J. Edwards, capítulo 8, Van Nostrand Rheinhold (1972)",
que se incorpora aquí como referencia.

10 Reaccionando los compuestos representados por
las fórmulas (Ib) y (Ie) con, por ejemplo hidruro de
tributil estaño, en un solvente adecuado, tal como, tetra
hidrofurano, se pueden obtener otros compuestos de la
invención, representados por las siguientes fórmulas res-
pectivamente:

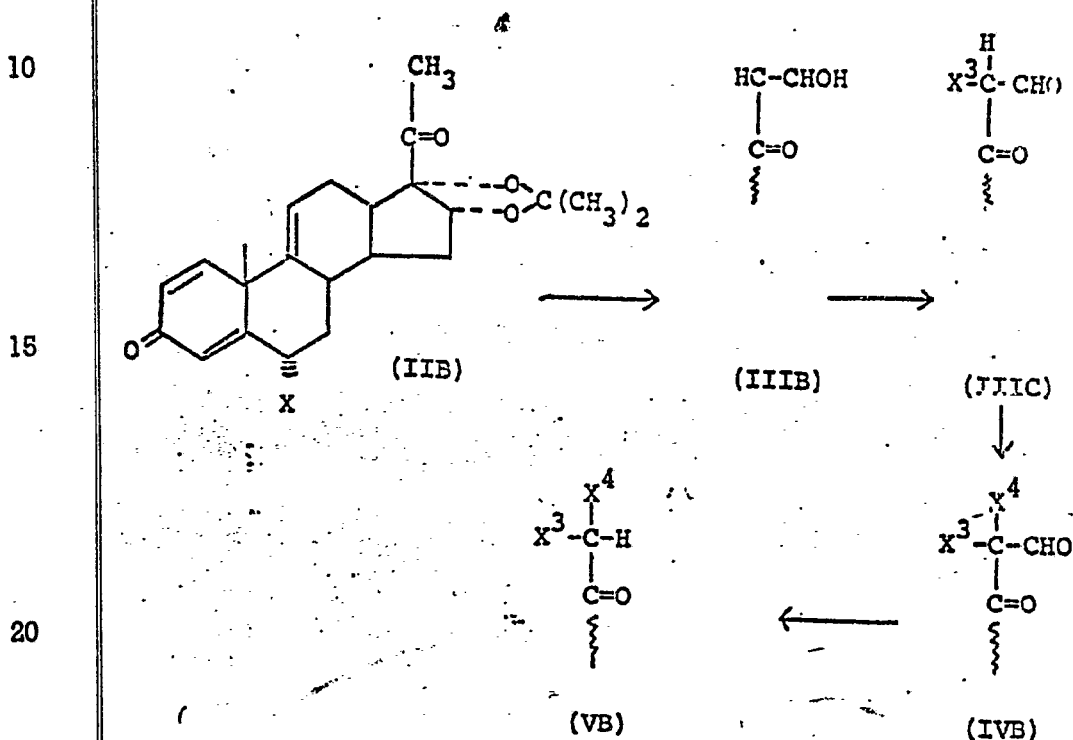


25 Generalmente, la conversión se efectúa por irradiación.
en la presencia de azo-bis-isobutironitrilo.

30 Los esteroides 21,21-dicloro, 21-bromo-21-cloro
y 21,21-dibromo de la invención, se preparan por un pro-
ceso similar al que se indicó en el Esquema de Reacción
A, pero en lugar de un esteroide 21-fluoro como material

1 de partida, se empleó una 16alfa, 17alfa-isopropilideno-
dioxipregna-1,4,9-(11)-trieno-3,20-diona, tal como se
muestra en el Esquema de Reacción B. En este esquema de
reacción las líneas ondúladas en las fórmulas (IIIb),
5 (IIIc), (IVb) y (Vb) indican, que el resto de la estruc-
tura esteroide (ésto es, las posiciones 1-19), es igual
que como se indica en la fórmula (IIb).

ESQUEMA DE REACCION B



25 El material de partida representado por (IIb)
es formilado bajo condiciones substancialmente similares
a las descritas para la primera etapa en el Esquema de
Reacción A, anteriormente, excepto que la reacción se
lleva a cabo bajo condiciones de reflujo. El esteroide
21-formilado (IIIb) es halogenado luego, ésto es, clo-
rado o bromado, reaccionando el compuesto representado
30

1 por la fórmula (IIIb) con un agente halogenante adecua-
do, en un solvente inerte apropiado, a temperaturas de
0° a 100°C, aproximadamente dependiendo de los reacti-
vos y solventes, para dar el esteroide 21,21-dihalo de
5 la fórmula (IVb). Agentes clorantes adecuados incluyen,
cloruro cúprico con cloruro de litio, cloruro de sulfu-
rilo, hipoclorito butílico terciario y similares de pre-
ferencia, cloruro cúprico con cloruro de litio, mien-
tras que los agentes bromantes adecuados, incluyen bro-
10 muro cúprico, N-bromosuccinimida, bromo y similares, de
preferencia bromuro cúprico. Solventes apropiados in-
cluyen formamida dimetílica, acetato de etilo, clorc-
formo, tetracloruro de carbono y similares y pueden usar
se, ya sea para la cloración, o bien, la bromación.

15 Si se desea el esteroide 21,21-dicloro o 21,21-di-
bromo, entonces se deben de usar respectivamente, por lo
menos dos equivalentes molares del agente clorante o
agente bromante, para dar un compuesto representado por
la fórmula (IVb), en donde X^3 y X^4 son ambas cloro o
20 ambas bromo. Si, por otra parte, se desea el esteroide
21-bromo-21-cloro, la halogenación se lleva a cabo, por
etapas reaccionando primero una cantidad aproximadamente
equimolar de un agente clorante (o bromante), con un
compuesto representado por la fórmula (IIIb), para dar
25 un compuesto 21-cloro (o bromo), representado por la
fórmula (IIIc) y posteriormente bromando (o clorando)
el compuesto resultante de la fórmula (IIIc) para dar
(IVb), en donde X^3 es cloro y X^4 es bromo. Los este-
roides 21,21-dicloro-21-formilo; 21,21-dibromo-21-formi-
30 lo o 21-bromo-21-cloro-21-formilo resultantes, se pueden

1 purificar por métodos conocidos en la técnica, tales como, extracción con solvente y evaporación, filtración, recristalización y similares.

5 El esteroide representado por la fórmula (IVb), es desformilado posteriormente, de acuerdo con el procedimiento discutido anteriormente, con relación al esquema de reacción A, para formar 21,21-dihalo-16alfa, 17alfa-iso
10 propilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona, representada por la fórmula (Vb). Esta a su vez, se reacciona de acuerdo con procedimientos indicados anteriormente, para formar esteroides $\Delta^{1,4}$ de esta invención, representados por la fórmula (I) en donde X^3 y X^4 son independientemente, cloro o bromo; la línea de rayas entre $C_1 - C_2$ representa una doble ligadura; y X_1 y
15 X_2 son como se definieron previamente.

Los esteroides Δ^4 de esta invención se obtienen entonces fácilmente, reduciendo la doble ligadura C_1-C_2 de los esteroides $\Delta^{1,4}$ usando un agente reductor adecuado, tal como, hidrógeno, con un catalizador apropiado, tal como tris-(trifenilfosfina)cloro-rodio en un solvente inerte aceptable, tal como, una mezcla de benceno y etanol. Una reacción semejante, tiene lugar fácilmente a entre 0° y 50°C ., prefiriéndose una temperatura de 20° a 25°C .

25 Alternativamente, los esteroides Δ^4 de esta invención, representados por la fórmula (I), en donde la ligadura entre C_1 y C_2 es una ligadura única, se pueden preparar formando primero un derivado cetálico etilénico del análogo $\Delta^{4,9(\text{II})}$ de un compuesto representado por
30

1 Los esteroides $\Delta^{1,4}$ se pueden preparar median-
te el camino del cetal β -etilénico, reaccionando el cetal
5 $\Delta^{4,9(11)}$ - β -etilénico con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzo-
quinona (DDQ), de acuerdo con el procedimiento discuti-
do en el capítulo 6 de "Organic Reactions of Steroid
Chemistry", anteriormente mencionado, que se incorpora
en la parte pertinente aquí como referencia.

10 Los materiales de partida para los aspectos de
proceso de esta invención, es decir, aquellos compues-
tos representados por las fórmulas (II), (IIb), (IIa) y
(IIb), son conocidos en la materia y pueden prepararse
de acuerdo con preparaciones representativas proporci-
nadas más adelante.

15 Composición Farmacéutica

20 Los esteroides nuevos de esta invención, se
pueden formular con vehículos farmacéuticos adecuados,
que se sabe en la técnica que forman composiciones anti-
inflamatorias tópicas, particularmente efectivas. Ge-
neralmente se combina, de 0,001% en peso a 10% en peso
aproximadamente, de los esteroides definidos anterior-
mente, con, de 90% en peso a 99,999% en peso aproxima-
damente, de excipientes adecuados, que pueden incluir un
solvente farmacéuticamente aceptable y otros aditivos
25 farmacéuticamente aceptables, para formar una formula-
ción farmacéutica, que se puede aplicar tópicamente.

30 Un solvente farmacéuticamente aceptable, es
aquél que sea substancialmente no tóxico y no irritante, ba-
jo las condiciones usadas y que pueda formularse facil-
mente en cualquiera de las formulaciones para drogas

1 clásicas, tales como, cremas, ungüentos, lociones, ge-
les o similares. Solventes particularmente adecuados
incluyen: agua, glicerina, carbonato de propileno y
5 glicol, tal como, diol 1,2-propilénico (por ejemplo,
glicol propilénico), diol 1,3-propilénico o mezclas de
los mismos; glicol polietilénico, teniendo un peso mo-
lecular de 100 a 20.000; glicol depropilénico, etc. y
mezclas de los antes mencionados entre sí mismos.

10 Una crema, mezcla anti-inflamatoria tópica, se
puede preparar como una emulsión semi-sólida de aceite en
agua o agua en aceite. Una formulación de base para cre-
ma, por definición, es una emulsión que es un sistema de
dos fases, siendo dispersado un líquido (por ejemplo,
15 grasas o aceites) como pequeños glóbulos en otras subs-
tancias (por ejemplo, una fase solvente de glicol-agua,
que se puede usar como el solvente primario, para los
esteroides nuevos de esta invención). Típicamente, la
formulación de crema puede contener además del solven-
te con los esteroides en el mismo, alcoholes grasos,
20 agentes de superficie activa, aceite mineral o petrola-
to y otros adyuvantes farmacéuticos típicos tales como,
anti-oxidantes, antisépticos o adyuvantes compatibles.

25 Una formulación de base de crema típica, se pro-
porciona en la siguiente Tabla.

25	Mezcla agua/glicol (15% o más glicol)	50-99
	Alcohol graso	1-20
	Agente superficie activa no-iónico	0-10
	Aceite mineral	0-10
30	Adyuvantes farmacéuticos típicos	0-5
	Ingredientes activos	0,001-10

1 El alcohol graso, el agente de superficie activa no-iónico y otros adyuvantes, se discuten en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica 3.934.013, expedida el 20 de Enero de 1976 a Poulsen y cuanto es pertinente de la misma, se incorpora aquí como referencia.

5 Los esteroides nuevos de esta invención se pueden formular también como ungüentos. Un ungüento "clásico", es una composición anhidra semi-sólida, que puede contener aceite mineral, petrolato blanco, un solvente adecuado, tal como, un glicol y puede incluir carbonato propilénico y otros aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de superficie activa, por ejemplo. "Span" y "Tween" o grasa de laná (lanolina) junto con estabilizadores tales como, anti-oxidantes y otros adyuvantes, como se mencionó anteriormente.

15 Enseguida se encuentra un ejemplo de una base para ungüento "clásico" típica.

Petrolato blanco	40-94
Aceite mineral	5-20
Solvente glicol	1-15
Agente de superficie activa	0-10
Estabilizador	0-10
Ingredientes activos	0,001-10,0

25 Otras formulaciones de base para ungüento adecuadas que contienen carbonato propilénico, están descritas en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica 4.017.615, expedida el 12 de Abril de 1977 a Shastri y otros, intitulada "Propylene Carbonate Ointment Vehicle" y 3.924.004 expedida el 3 de Diciembre de 1975 a Chang y

30

1 otros, intitulada "Fatty Alcohol-Propylene Carbonate-
Glycol Solvent Cream Vehicle". En la parte en que estas
solicitudes sean pertinentes, se incorporan aquí como
referencia. Enseguida se encuentra la formulación base
5 para unguento, conteniendo carbonato propilénico, que se
encontró que era particularmente efectiva para las com-
posiciones de esta invención:

Ingredientes activos	0,001-10,0
Carbonato propilénico	1-10
10 Solvente	1-10
Agente de superficie activa	1-10
Petrolato blanco	70-97

15 solventes, agentes de superficie activa, estabilizantes
adecuados, etc, están discutidos en la Patente de los
Estados Unidos de Norteamérica 3.934.013 mencionada an-
teriormente y tal discusión se incorpora aquí como re-
ferencia.

20 Una base adecuada "tipo unguento", lavable con
agua, anhidra y "no clásica", se describe en la Patente
de los Estados Unidos de Norteamérica 3.592.930 de Katz
y Neiman y en lo que la misma sea pertinente se incor-
pora aquí como referencia. Una composición representa-
tiva de esta invención, usando una base tal, es como
sigue:

25 Solvente glicol	40-85
Alcohol graso	15-45
Plastificante compatible	0-15
Agente copulador compatible	0-15
30 Penetrante	0-20
Ingredientes activos	0,001-10,0

1 Los alcoholes grasos que son adecuados, han si-
do divulgados previamente en esta descripción y en la Pa-
tente de los Estados Unidos de Norteamérica 3.592.930.
En lo que estas divulgaciones se consideran pertinentes
5 se incorporan aquí como referencias.

Método de Tratamiento

10 Generalmente, una condición inflamada en anima-
les, particularmente en personas, se trata poniendo en
contacto el área inflamada, con una cantidad efectiva de
los esteroides nuevos de esta invención, esto es, una can-
tidad suficiente para efectuar una mejoría de la condi-
ción inflamada.

15 De preferencia, los esteroides se formulan pri-
mero para preparar una formulación farmacéutica adecuada,
tal como se discutió anteriormente, la cual se pone en
contacto luego con el área inflamada. Una cantidad efecti-
va dependerá de la condición particular y del animal que
20 recibe el tratamiento, pero variará entre 0,001% y 5%
en peso de la composición farmacéutica y de preferencia
se encontrará entre 0,01 y 1% en peso de la formulación.
Usando estos niveles en la formulación se aplica al
área inflamada una cantidad terapéuticamente efectiva y
no tóxica, esto es, suficiente para efectuar una res-
25 puesta anti-inflamatoria pero no demasiada para dañar
al recipiente.

PREPARACION A

30 Esta preparación indica un proceso para ela-
borar un material de partida de la fórmula (II), en donde
X es H. La preparación se basa en el método indicado en

1 la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica número
3,053.838 de Fried. El compuesto 21-hidroxi-16alfa-17alfa-
isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona
5 (un compuesto conocido, ver M. Heller, R. H. Lenhard, S.
Bernstein, "Steroids" 5, 615-35, 1965), se reacciona con
cloruro mesílico, en la presencia de una base orgánica,
tal como, piridina, para formar el correspondiente es-
tercoide 21-mesílico. Este, a su vez, se calienta con
10 fluoruro de potasio en glicol etilénico, para formar 21-
fluoro-16alfa-17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)
trieno-3,20-diona.

PREPARACION B

15 Un material de partida de la fórmula (II), en
donde X es flúor, es conocido y puede prepararse como se
muestra en la Patente de los Estados Unidos de Norteamé-
rica 3.409.613, expedida el 5 de Noviembre de 1968 a
J.H. Fried.

PREPARACION C

20 Un material de partida de la fórmula (II), en
donde X es cloro, se preparó siguiendo el procedimiento
indicado en la Preparación A, pero comenzando con 6alfa-
cloro-21-hidroxi-16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipreg-
na-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona. Este compuesto se pre-
25 paró a partir de 21-hidroxi-16alfa, 17alfa-isopropili-
denodioxipregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona (un compuesto
conocido, que se puede preparar hidrogenando 21-hidroxi-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trie-
no-3,20-diona, con tris-(trifenilfosfina)clororodio, en
30 benceno y etanol) de acuerdo con un método descrito por
Ringold y otros, en J.A.C.S. 80, 6464 (1958). En el mé-

1 todo de Ringold y otros, el correspondiente 21-acetato
de la 3-etoxi-16alfa, 17alfa-isopropilidenodioxipregna-
3,5,9(11)-trien-20-ona se preparó primero, el cual se
5 reaccionó posteriormente con N-cloro-succinimida, para
formar el esteroide 6beta-Cl- $\Delta^{4,9,(11)}$. Este a su vez,
se convierte al esteroide 6alfa-cloro $\Delta^{4,9,(11)}$ usan-
do ácido clorhídrico/ácido acético. Este compuesto se
reacciona luego con dióxido de selenio para dar el co-
10 rrespondiente esteroide $\Delta^{1,4,9(11)}$. El 21-acetato se
hidroliza, para dar el esteroide 21-hidroxi 6alfa-cloro
 $\Delta^{1,4,9(11)}$ deseado.

PREPARACION D

15 El material de partida de la fórmula (IIB), en
donde X es H, es un compuesto conocido y puede prepa-
rarse como se indica en la Patente de los Estados Uni-
dos de Norteamérica 3.167.546, expedida el 26 de enero
de 1965 a Bernstein y otros, o en J. Am. Chem. Soc. 81,
4962 (1959).

PREPARACION E

20 El material de partida de la fórmula (IIB) en don-
de X es F, se prepara reaccionando 6alfa-fluoro-16alfa,
17alfa-isopropilidenodioxipregna-4,9(11)-dieno-3,20-
diona (un compuesto conocido, ver la Patente de los Es-
25 tados Unidos de Norteamérica 3.197.470, expedida el 27
de Julio de 1965 a Deghenghi y otros) con dióxido de se-
lenio, como se indica en la publicación de Ringold y
otros, J.A.C.S. 80, 6464 (1958).

PREPARACION F

30 El material de partida de la fórmula (IIB), con -

1 de X es Cl, se preparó reaccionando 16alfa,17alfa-iso-
propilidenodioxipregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona (un com-
puesto conocido, ver la Patente Británica 881.501, ex-
pedida el 1 de Noviembre de 1961 a American Cyanamid Corp)
5 de acuerdo con el proceso de Ringold y otros, de la
Preparación C.

PREPARACION G

10 Los cetales 3-etilénicos de partida, representa-
dos por las fórmulas (IIa) y (IIb), se preparan fácilmen-
te reaccionando el material de partida, hecho de acuerdo
con la preparación A-F con hidrógeno, en la presencia
de tris-(trifenilfosfina)-clororodio, en un solvente de
benceno y etanol. El esteroide 3-ceto- $\Delta^{4,9(11)}$, resul-
15 tante, se reacciona luego con una mezcla de benceno se-
co, glicol etilénico y ácido p-toluenosulfónico monohi-
dratado, a condiciones de reflújo, usando un separador
de agua. La mezcla de reacción se lava posteriormente
con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua,
20 se seca y se evapora a sequedad para dar un compuesto
representado por las fórmulas (IIa) o (IIb), que se re-
cristaliza a partir de acetona:hexano.

25 Los siguientes ejemplos no limitantes, se in-
cluyen para describir más completamente el proceso y
los compuestos de la invención y para demostrar a los entendi-
dos en la técnica, como elaborar los compuestos represen-
tativos. Estos ejemplos son solamente ilustrativos y
no se presentan para limitar el alcance de la invención,
de ninguna manera.

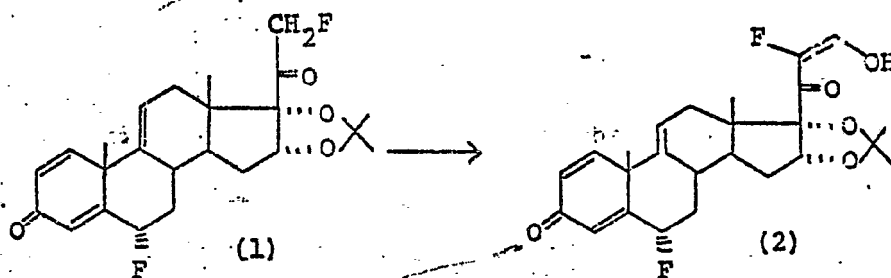
30

EJEMPLO I

Este ejemplo ilustra un proceso para preparar 9alfa, 11beta -dicloro-21,21-difluoro-16alfa,17alfa-propilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-dionas.

(a) formilación

Un compuesto de la fórmula (1) se formiló, de acuerdo con el siguiente esquema y procedimiento de reacción:

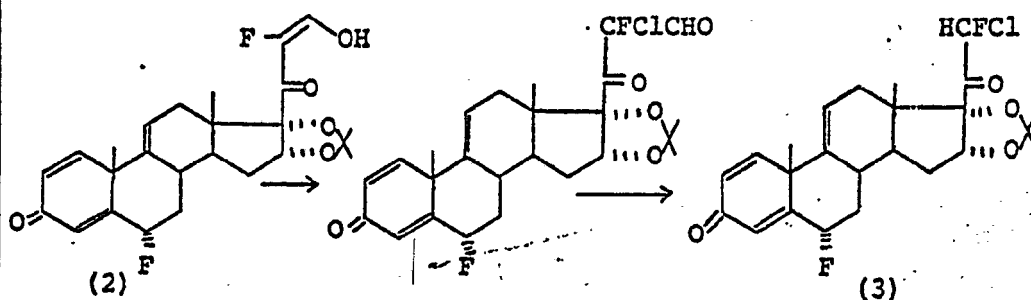


A un matraz de tres cuellos enfriado con hielo, equipado con un agitador mecánico y cargado con cinco mililitros (ml.) de isopropilciclohexilamina recién destilada y 50 ml. de tetrahydrofurano (THF) seco, se agregaron 20 ml. de litio butílico normal 1,5 molar, seguido por una solución de 5,0 gramos (g.) del esteroide (1) en 10 ml. de tetrahydrofurano seco y 10 ml. de triamida hexametilfosfónica (HMPA). Después de agitar bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, durante la noche, se agregaron 5,0 ml. de formiato de etilo purificado y se continuó agitando durante 4 horas más, a temperatura ambiente. El contenido del matraz se vació en 250 ml. de agua y se extrajo con tres porciones de 50 ml. de CH₂Cl₂. Las capas combinadas de CH₂Cl₂ se extrajeron con tres por-

1 ciones de 50 ml. de una solución de NaOH 1. N., las cuales
se combinaron con la capa acuosa previa. Las capas bási-
cas acuosas combinadas, se acidificaron con HCl concentrado.
5 en la presencia de hielo y el precipitado blanco se ex-
trajo con CH₂Cl₂ (5 porciones de 30 ml.). Los extractos
de CH₂Cl₂ combinados, se lavaron con agua, salmuera, se
secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un sólido
amarillo (6,25 g). La recristalización a partir de acetona-
hexano dió una muestra cristalina, p.f. 136-138°C.

10 (b) Cloración y (c) desformilación

El compuesto de la parte (a) anterior, se cloró
y desformiló, de acuerdo con el siguiente esquema y proce-
dimiento de reacción:

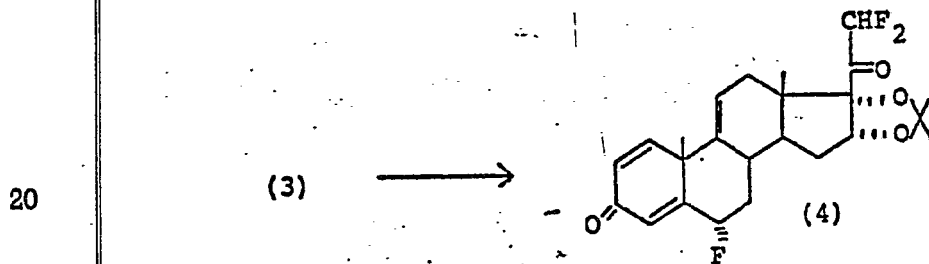


25 A un matraz cargado con 625 ml. (mg) de CuCl₂
(3,6 milimoles), 76,4 mg. de LiCl (1,8 milimoles) en 0,9
ml. de dimetilformamida, se agregaron 500 mg. del esteroi-
de hidroximetilénico (2). La solución se calentó con agi-
tación, a 40-50°C. durante 3 horas, bajo nitrógeno, y lue-
go a 80°C. durante una hora. La solución se dividió entre
30 CH₂Cl₂ (30 ml.) y agua (50 ml.). Después de extraer la
capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 porciones de 20 ml.), las capas
orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron
sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar un sólido (546 mg.).

1 Este sólido crudo se disolvió en etanol (5 ml) y
se enfrió a 0°C. Se agregó hidróxido de bario (500 mg)
y la mezcla se agitó a 0°C. durante 2 horas, posteriormente
se dividió entre 50 ml. de HCl 0,1 N helado y CH₂Cl₂
5 (30 ml). Después de extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂
(2 porciones de 20 ml.), las capas orgánicas combinadas
se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y
se evaporaron a sequedad, para proporcionar un sólido
(496 mg.). La recristalización a partir de CH₂Cl₂ y ci-
10 clohexano, rindió una muestra cristalina, p.f. 218-222°C.

(d) Fluoración

El compuesto de la fórmula (3) fué fluorado pa-
ra formar el correspondiente compuesto 6alfa-21,21-tri-
fluor, de acuerdo con el siguiente esquema y procedimien-
15 to de reacción:

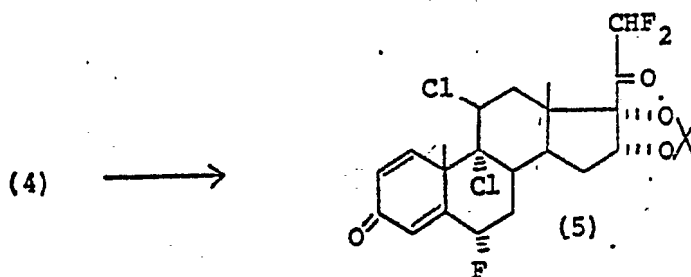


25 A un matraz cargado con 1,17 g. de N(CH₃)₄F y
15 g. de sulfolano y calentado a 75°C., se agregaron con
agitación 550 mg. del esteroide 21-cloro-21-fluor (3). La
solución se agitó bajo nitrógeno (N₂) durante media hora
aproximadamente, manteniendo la temperatura a 75°C. El
contenido del matraz se vació sobre 50 ml. de agua y se
extrajo con tres porciones de 50 ml. de benceno. Las ca-
30 pas de benceno combinadas se lavaron con agua, salmuera,

1 se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para dar 600 mg.
de un sólido café, que se purificó por cromatografía so-
bre 50 g. de gel desilice, con acetato de etilo y hexa-
no, como solventes de elución, rindiendo 314 mg. del pro-
5 ducto cristalino puro, p.f. 223-224°C.

(e) Dicloración de 9alfa/11beta.

El compuesto de la fórmula (IV), se dicloró
para formar un producto de la fórmula (V), de acuerdo con
el siguiente esquema y procedimiento de reacción:



El esteroide 21,21-difluor (4) (45 mg.), se di-
solvió en dos ml. de una solución elaborada agregando 1
ml. de piridina a 10 ml. de CH_2Cl_2 . Se burbujeó una co-
rriente de cloro gaseoso, a través de esta solución, du-
rante 4 minutos. Después de diluir con 20 ml. de CH_2Cl_2 ,
esta solución se lavó con HCl diluido, agua, salmuera, se
20 secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar un sólido (52 mg.).
El producto se purificó por cromatografía preparativa
en capa gruesa, sobre gel de silice, con acetato de
25 etilo en hexano como solvente de desarrollo. La recris-
talización a partir de acetona y hexano rindió la mues-
tra analítica (24 mg), de 9alfa,11beta-dicloro-6alfa,
21,21-trifluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-
1,4-dieno-3,20-diona; p.f. 240-245°C. (descomposición).
30 Similarmente, siguiendo las etapas (a) a (e), en este

1 ejemplo, pero substituyendo:

6alfa-cloro-21-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilideno-
nodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona y

5 21-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipreg-
na-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona para 6alfa,21-difluoro-16al-
fa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-
3,20-diona (fórmula 1) en la etapa (a), se pueden obte-
ner los correspondientes compuestos 6alfa-cloro y 6alfa-
hidrógeno, de esta invención.

10

EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra la preparación de 9alfa,11
beta,21-tricloro-21-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilideno-
dioxipregna-1,4-dieno-3,20-dionas.

15

(a) Formilación, (b) cloración y (c) desformila-
ción.

20

El procedimiento mostrado en el ejemplo 1, eta-
pas (a)-(c) se siguió, para obtener 21-cloro-6alfa,21-di-
fluoro-16alfa,17alfa, isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)
-trieno-3,20-dionas. El compuesto resultante se trató
de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, etapa (e)
para dar 9alfa,11beta,21-tricloro-6alfa, 21-difluoro-
16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-
diona, p. f. 235°C. (se descompone).

25

Similarmente, siguiendo el procedimiento ante-
rior, de este ejemplo, pero substituyendo:

30

6alfa-cloro-21-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilideno-
nodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona, y

21-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipreg-
na-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona, por la 6alfa,21-di-
fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)

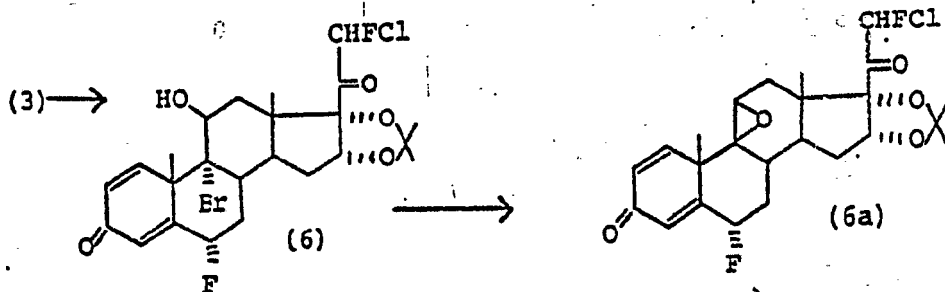
1 -trieno-3,20-diona (fórmula 1) de la etapa (a), se obtienen los correspondientes compuestos 6alfa,-cloro y 6alfa-hidrógeno, de esta invención.

EJEMPLO 3

5 Este ejemplo muestra un proceso para preparar 21-cloro-9alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, de esta invención.

10 El compuesto representado por la fórmula (3), se preparó como en el ejemplo 1, etapas (a)-(c). El compuesto 21-cloro-9beta, 11beta-óxido-6alfa,21-difluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, se preparó de acuerdo con el siguiente esquema y procedimiento de reacción:

15



20

25

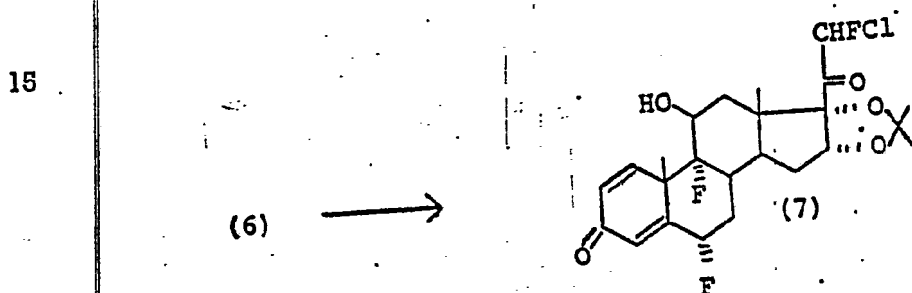
30

Una solución del esteroide 21-cloro-21-fluor (3) (106 mg.) en dioxano (1,2 ml.), se enfrió a 10°C. Se agregó dibromantina (160 mg.), seguida por 0,09 ml. de una solución elaborada al diluir 3 ml. de HClO₄ al 30%, hasta 27 ml., con agua. La temperatura se mantuvo a 10°C durante 4 horas, con agitación.

A la solución anterior se agregaron 2,3 ml. de alcohol isopropílico, seguido por 255,6 mg. de acetato de potasio (KOAC). La solución se calentó a reflujo du-

1 rante la noche. La mezcla de reacción se vació luego en
100 ml. de agua, se extrajo con 80 ml. de benceno y clo-
roformo (3 porciones de 10 ml.). Las capas orgánicas
combinadas se lavaron con agua (100 ml.), NaHCO₃ (50
5 ml.) y salmuera (50 ml.), se secaron sobre MgSO₄ y se
evaporaron a sequedad. El residuo cristalino (176 mg.)
se recristalizó a partir de metanol para dar el deriva-
do (6alfa) 9beta,11beta-óxido, p.f. 208°C.

10 El compuesto 9beta,11beta-óxido representado
por la fórmula (6), fué hidrofluorado posteriormente,
para dar un compuesto de esta invención, de acuerdo con el
siguiente esquema y procedimiento de reacción:



20 ocho décimos (0,8) de ml., de un complejo de fluoruro
de hidrógeno-urea, se agregaron a una muestra del es-
teroeide epoxi (6) (52 mg), en una botella de polietile-
no. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambien-
te, durante 3 horas y luego se vació en una solución
25 de hidróxido de amonio (0,1 N., 20 ml.). El producto se
extrajo con 3 porciones de 120 ml. de CH₂Cl₂ y los ex-
tractos combinados de CH₂Cl₂ se lavaron con agua, sal-
muera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dar
un sólido (35 mg.). La recristalización a partir de eta-
30 nol produjo 21-cloro-6alfa,9alfa,21-trifluoro-11beta-

1 hidroxil-6alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, p.f. 303°C. (con descomposición).

5 Similarmente, siguiendo el procedimiento de este ejemplo, pero substituyendo en lugar del compuesto representado por la fórmula (3), los siguientes compuestos:

6alfa,21-dicloro-21-fluoro-6alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona;

10 21-cloro-21-fluoro-6alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona, se pueden obtener los correspondientes compuestos de esta invención.

EJEMPLO 4

15 Este ejemplo muestra un proceso para preparar 9alfa,21,21-trifluoro-11beta-hidroxil-6alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-dionas.

20 El compuesto representado por la fórmula (4), a saber, 6alfa,21,21-trifluoro-6alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-9(11)-trieno-3,20-diona, se preparó como en el ejemplo 1, etapas (a)-(d). La epoxidación en 9beta,11beta y el procedimiento de hidrofluoración subsecuente, mostrado en el ejemplo 3, se siguió para preparar 6alfa,9beta,21,21-tetrafluoro-11beta-hidroxil-6alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, p.f. 289°C (con descomposición).

25 Similarmente, siguiendo el proceso de este ejemplo, pero substituyendo 6alfa-cloro-21,21-difluoro-6alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona y 21,21-difluoro-6alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-9(11)-trieno-3,20-diona, por el compuesto
30 representado por la fórmula (4), se pueden obtener los

1 correspondientes compuestos 6alfa-cloro y 6alfa-hidr6-
geno, de esta invenci6n.

EJEMPLO 5

5 Este ejemplo muestra un procedimiento para pre-
parar 9alfa-bromo-11beta-hidroxi $\Delta^{1,4}$ esteroides, de es-
ta invenci6n. En este procedimiento se sigui6 el proce-
dimiento para preparar un compuesto representado por la
f6rmula (VI) y posteriormente se reaccion6 el compuesto
representado por la f6rmula (III) con dibromantina y
10 HClO_4 , durante 4 horas a 10°C ., la mezcla de reacci6n
se vaci6 sobre agua helada y luego se extrajo con cloru-
ro de metileno. La fase org6nica se lav6 con agua, NHCO_3
acuoso y se sec6 sobre MgSO_4 . El solvente se evapor6
luego y se recristaliz6 el producto, a partir de etanol
15 para dar 9alfa-bromo-21-cloro-6alfa,21-difluoro-11beta,
hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-die-
no-3,20-diona, p.f. $218-220^\circ\text{C}$. (con descomposici6n).

Similarmente, siguiendo el procedimiento ante-
rior, pero substituyendo 6alfa,21-dicloro-21-fluoro-16al-
20 fa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-
diona y 21-cloro-21-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilide-
nodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona, por el com-
puesto de la f6rmula (3), se obtienen los correspondien-
tes compuestos 6alfa-cloro y 6alfa-hidr6geno.

EJEMPLO 6

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, pero
substituyendo:

30 6alfa,21,21-trifluoro-16alfa,17alfa-isopropili-
denodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona,

1

6alfa-cloro-21,21-difluoro-16alfa,17alfa-iso-
propilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona,

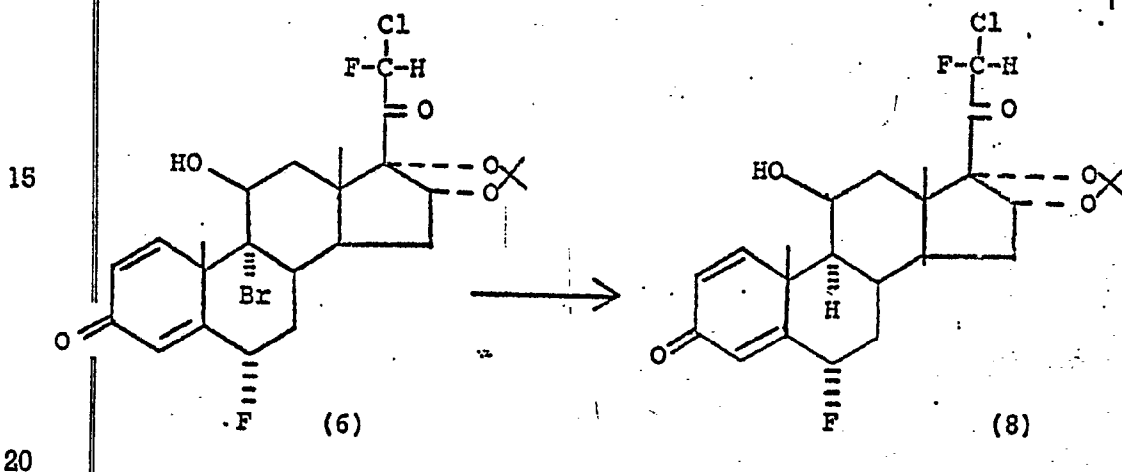
5

21,21-difluoro-16alfa,17alfa, isopropilidenodio-
xipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona, por el compuesto
representado por la fórmula (3), se pueden obtener otros
compuestos correspondientes de esta invención.

EJEMPLO 7

10

Este ejemplo muestra un procedimiento para pre-
parar un esteroide 9alfa-H-11beta-OH $\Delta^{1,4}$ de esta inven-
ción, de acuerdo con el siguiente esquema y procedimien-
to de reacción:



20

25

30

A un matraz cargado con 31 mg. de hidruro de
tributil estaño en 15 ml. de tetrahidrofurano recién des-
tilado, se apregaron 50 mg. del esteroide (6). Se agre-
gó una pequeñísima cantidad de azobis-isobutironitrilo
a la solución vigorosamente agitada y se irradió el ma-
traz de reacción, con una lámpara. Después de media ho-
ra se removi6 el solvente al vacío y se extrajo el pro-
ducto con 50 ml. de CH_2Cl_2 . Se lavó la solución orgáni-
ca con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó

1 a sequedad, para dar un sólido. La recristalización a partir de MeOH rindió un producto cristalino de 21-cloro-6alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa-17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona.

5 Similarmente, substituyendo otros esteroides 9alfa-Br-11beta-OH- $\Delta^{1,4}$, preparados de acuerdo con el ejemplo 5 y el ejemplo 6, por el compuesto representado por la fórmula (6), se pueden preparar otros compuestos 9alfa-H-11beta-OH- $\Delta^{1,4}$ de esta invención, que corresponde a los compuestos de partida, respectivos.

10 EJEMPLO 8

Los esteroides 9alfa-cloro-11beta-OH- $\Delta^{1,4}$ de esta invención, se pueden preparar reaccionando un compuesto 9,11-óxido, preparado de acuerdo con los ejemplos 3 y 4, con cloruro de hidrógeno, por procedimientos bien conocidos y aislados por procedimientos discutidos con anterioridad.

15 EJEMPLO 9

20 Este ejemplo muestra un proceso para preparar los esteroides 9alfa,11beta, 21,21-tetracloro- $\Delta^{1,4}$ de esta invención, de acuerdo con el siguiente procedimiento. Cinco gramos de 6alfa-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona es formulada, de acuerdo con el procedimiento indicado en el ejemplo 1, excepto que una vez que se ha agregado el formato de etilo, se continúa agitando a temperatura de reflujo, durante cuatro horas más. Después de extraer y aislar, la recristalización a partir de acetona rindió el correspondiente compuesto 21-hidroximetilénico, p.f. 201,5-203°C. Este producto fué clorado y desformilado,

25

30

1 de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, para dar
21,21-dicloro-6alfa-fluoro-16alfa,17alfa-isopropilideno-
dioxipregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona, teniendo un
5 punto de fusión de 199°C-200°C. Siguiendo la etapa de
dicloración de la parte (e), en el ejemplo 1, se preparó
9alfa, 11beta, 21-21-tetracloro-6alfa-fluoro-16alfa,17
alfa-isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona,
p.f. 225-235°C. (con descomposición).

10 Similarmente, substituyendo el material de par-
tida 6alfa-cloro- ó 6alfa-H apropiado, por el esteroide
6alfa-F- $\Delta^{1,4,9(11)}$ en este ejemplo, se preparan otros com-
puestos correspondientes de esta invención.

EJEMPLO 10

15 Este ejemplo muestra un proceso para preparar
esteroides 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-21,21-dicloro- $\Delta^{1,4}$
de esta invención. Las etapas de formilación, cloración
y desformilación del ejemplo 9 se siguieron y el este-
roide 21,21-dicloro- $\Delta^{1,4,9(11)}$ así obtenido, se reac-
20 ciona de acuerdo con la secuencia del Ejemplo 3, para
dar la correspondiente 21,21-dicloro 9alfa,11beta-bromo-
hidrina y subsecuentemente el esteroide 9,11-óxido (p.f.
212°C., con descomposición), el cual a su vez, se reac-
ciona con fluoruro de hidrógeno, como se indicó en el
ejemplo 3, para dar 21,21-dicloro-6alfa,9alfa-difluoro-
25 11beta-hidroxi-16alfa,17alfa-isopropilidenodioxipregna-
1,4-dieno-3,20-diona, p.f. 270-285°C. (con descomposi-
ción).

30 Similarmente, se preparan los correspondientes
compuestos 6alfa-cloro y 6alfa-hidrógeno, empleando el ma-
terial de partida apropiado.

1

Las 21,21-dicloro-9alfa,11beta-bromhidrinas intermediarias, se preparan de acuerdo con el proceso del ejemplo 5, mientras que los compuestos 9alfa-hidrogeno-11beta-hidroxi, se preparan de acuerdo con el ejemplo 7. Los correspondientes esteroides 21,21-dicloro-9alfa, Cl-11beta-OH- $\Delta^{1,4}$ se preparan siguiendo los procedimientos del ejemplo 8.

5

EJEMPLO 11

10

Los compuestos 21,21-dibromo de esta invención, se pueden preparar siguiendo los procedimientos de los ejemplos 9 y 10, pero dibromando en 21, en lugar de diclorar.

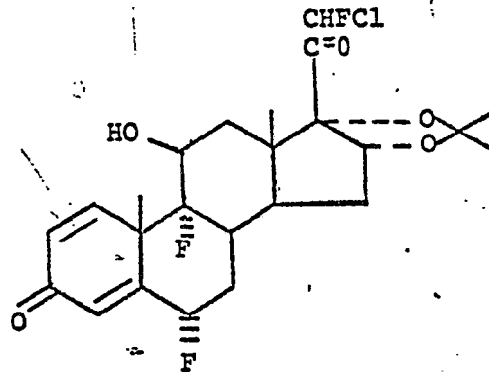
EJEMPLO 12

15

El ejemplo muestra un proceso para hacer los esteroides Δ^4 de esta invención:

20

(7)



25

Una solución de 25 mg. de tris (trifenilfosfina) clororodio, en 6 ml. de benceno y 15 ml. de etanol, se agitó bajo hidrógeno, durante 60 minutos. Se agregó el esteroide anteriormente citado (244 mg.) y la solución resultante se agitó bajo hidrógeno, a temperatura ambiente y presión atmosférica. Después de que se completó la

30

1 recuperación del hidrógeno, se evaporó la solución a se-
quedad y se recuperó el residuo en una mezcla de éter de
petróleo y cloruro de metileno. El producto puro Δ^4 co-
rrespondiente al compuesto (7) $\Delta^{1,4}$ se aisló por cromatografía en columnas, sobre gel de sílice.

5 Similarmente, substituyendo otros esteroides $\Delta^{1,4}$ de esta invención, elaborados de acuerdo con los ejemplos 1-11, por el compuesto de la fórmula (7) se preparan otros esteroides Δ^4 correspondientes.

10 EJEMPLO 13

Se llevó a cabo un experimento para determinar la toxicidad aguda de la 9alfa,11beta,dicloro-6alfa,21,21-trifluoro-16alfa,17alfa,isopropilidenodioxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, esto es, la cantidad de droga, que tiene como resultado la muerte del 50% de un grupo de ratones prueba (LD_{50}).

15 Seis ratones "Swiss-Webster" (Laboratorios Simon sen), pesando cada uno 25 g. aproximadamente fueron administrados con el compuesto en una proporción de 25 mg./Kg./ratón en un vehículo de carbometoxi celulosa, durante el primer día y se observaron diariamente para determinar la mortalidad durante 21 días, posteriormente. Ninguno de los ratones murió. Por consiguiente, el valor LD_{50} es mayor de 25 mg./Kg., para este compuesto.

25 EJEMPLO 14

Este ejemplo muestra un ensayo para determinar el potencial anti-inflamatorio tópico, de los compuestos de esta invención.

30 Se condujo un ensayo de vasoconstricción, siguiendo una modificación del procedimiento de McKenzie, S.W.

1

y Stoughton, R. B. "Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids" Arch. Dermat. 86, 608 (1962).

5

10

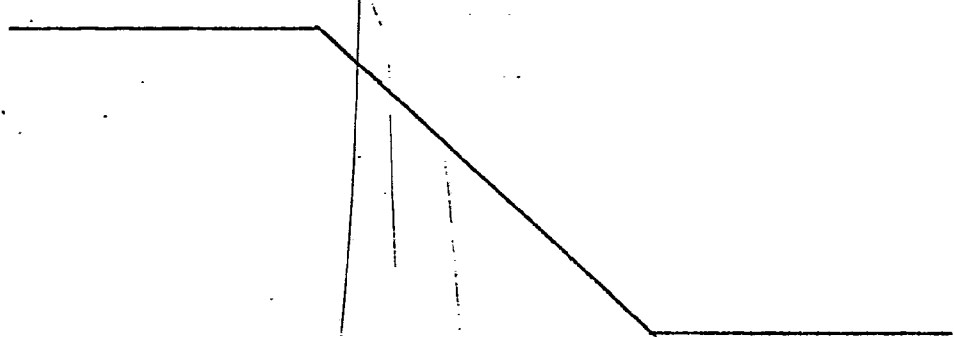
15

20

25

30

Ocho sujetos humanos adultos normales, se trataron sobre cada antebrazo, por administración tópica, con soluciones alcohólicas conteniendo 1×10^{-5} y 1×10^{-6} g/ml de cada uno de los compuestos, para proporcionar un total de 64 ciclos de prueba, para cada compuesto en una serie (32 para cada concentración). Las áreas de los antebrazos de los sujetos se marcaron por medio de una rejilla en un sello de hule, recubierta con grasa de silicon y se aplicaron 10 lambdas (microlitros) por cada sitio cuadrado de 7x7 mm. después de que las preparaciones habían secado, las áreas sobre cada antebrazo se cubrieron con papel "Saran" (marca registrada) y los márgenes se sellaron con cinta. Se retiró la envoltura oclusiva, después de 18 horas. Veinticuatro horas después de la aplicación, se denotó la presencia de vasoconstricción, por examen visual y se expresó como el número de sitios que responden, (vasoconstricción). El número de sitios que responde por vasoconstricción se calculó, como un porcentaje del número total de sitios en la Tabla I, más abajo, X, X¹, X², X³ y X⁴, se refieren a la fórmula (I).



1

TABLA I

	<u>X</u>	<u>X¹</u>	<u>X²</u>	<u>X³</u>	<u>X⁴</u>	% Sitios <u>1 x 10⁻⁵ g/ml</u>	% Sitios <u>1 x 10⁻⁶ g/ml.</u>
5	F	Cl	Cl	F	F	44	19
	F	F	OH	Cl	Cl	61	33
	F	Cl	Cl	Cl	Cl	39	14
	F	F	OH	F	F	63	53
	F	F	OH	Cl	F	75	59
10	F	Br	OH	Cl	F	61	13
	F	Cl	Cl	F	Cl	70	19

EJEMPLO 15

15

Este ejemplo muestra un ensayo para determinar la actividad timolítica de los compuestos de la invención. Es deseable, utilizar corticosteroides aplicados tópicamente, teniendo un mínimo de efectos secundarios, tales como, actividad timolítica. Se ha encontrado, que los compuestos de esta invención tienen una actividad timolítica reducida.

20

Ratas macho intactas, pesando 70-80 g., recibieron una inyección subcutánea del material de prueba en un vehículo acuoso, diariamente, durante dos días, para determinar la actividad timolítica. En la mañana del tercer día (a la hora cero), las ratas recibieron el material de prueba por una tercera vez. Las ratas se sacrificaron a la cuarta hora, momento en el cual se le quitaron ambas patas traseras y se pesaron separadamente quitándose también la glándula timo y pesándose. Para de-

25

30

1

terminar la actividad timolítica, se calculó la proporción timo promedio (peso timo mg/peso del cuerpo en gramos), para cada compuesto.

5

En cada serie, se calcularon las potencias timolíticas con relación a la hidrocortisona, es decir, la hidrocortisona posee un valor de uno arbitrariamente otorgado. El número total de ratas usado y las dosificaciones respectivas, aparecen en la Tabla II:

10

TABLA II

					No.Total	Límites	Actividad (vs..
X	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Ratas	Dosif. (mg)	Hidrocortisona = 1)
F	Cl	Cl	F	F	18	0,02-0,18	Inactiva <(3)
F	F	OH	F	F	18	0,005-0,08	~ 25
F	Br	OH	Cl	F	18	0,01-0,16	Inactiva <(3)
F	Cl	Cl	F	Cl	18	0,02-0,18	< 3
F	F	OH	Cl	Cl	18	0,01-0,16	< 3
F	Cl	Cl	Cl	Cl	18	0,025-0,4	≤ 2,5
F	F	OH	Cl	F	18	0,005-0,08	≤ 13

15

20

EJEMPLO 16

25

Este experimento se efectuó para determinar el "adelgazamiento de la piel", ésto es, atrofia dermal, potencia de un compuesto de esta invención en contra del acetónido de triamcinolona, un compuesto conocido. Es deseable reducir al mínimo los efectos secundarios de un corticosteroide aplicado tópicamente, tanto como sea posible, por ejemplo, la potencia de atrofia dermal. Un ensayo usando la rata, se empleó para determinar este

30

1 efecto y se encontró, que el compuesto de esta inven-
ción que había sido mostrado, mostró menos potencia de
atrofia dermal, que el acetónico de triamcinolona co-
mercialmente disponible.

5 Ratas albinas macho (derivadas de Sprague-Daw-
ley, Laboratorios Simonsen) pesando 170 ± 10 g., se anest-
siaron ligeramente con éter, se rasuraron sobre la par-
te posterior y los costados con maquinillas eléctricas
y para cada rata, se marcaron seis sitios apareados bi-
10 lateralmente, tres sobre cada costado, por medio de in-
yección intradermal de tinta india. Las áreas sobre el
costado izquierdo, sirvieron como controles tratados
con solvente y recibieron 10 μ l de etanol diariamente.
Las áreas apareadas sobre el costado derecho, recibieron 10
15 μ l de la concentración apropiada, del esteroide de prueba
en etanol. Se aplicaron el solvente y las soluciones du-
rante 1-5 y 8-11 días, con re-afeitamiento, según fué
necesario. Tres animales, enjaulados juntos sin suje-
ción se usaron para cada concentración de esteroide y se
20 determinaron los pesos de cuerpo individuales a los días
1,5,8 y 12.

Al doceavo día, veinticuatro horas después de
las aplicaciones finales, se mataron los animales y retiró
la piel de espesor completo en el área afeitada. La
25 piel se esparció uniformemente sin estirarla, sobre una
capa delgada de agua en una plancha de teflón y se cortaron
círculos de 16 mm. de diámetro, centrados sobre cada mar-
ca tatuada. Cada corte se liberó de grasa adherida y mús-
culo raspándolo con escalpelo romo. Los cortes se co-
30 locaron sobre papel filtro ligeramente humedecido y se

1

pesaron hasta el miligramo más próximo.

5

Para análisis químicos, los cortes se secaron a 100°, durante 16 horas y se fraccionaron en pedazos aproximadamente iguales, cada uno de los cuales se pesó.

10

Se ensayó la Hexosamina hidrolizando la muestra en 5 ml. de 4NHCl a 100°C. durante 17 horas, en tubos herméticamente tapados. Después de que los tubos se habían enfriado, se agregaron a cada uno 20 mg. de carbón pulverizado y después de 10 minutos las mezclas se filtraron.

15

Alicuotas duplicadas de 1 ml., se ensayaron para la hexosamina, de acuerdo con el método de Boas (Boas NF: "Method for the Determination of Hexosamines in Tissue", J. Biol. Chem. - 204, 553-563. 1953). Para el análisis de hidroxiprolina, se hidrolizaron las muestras en 3 ml. de Hcl 6N a 125°C., durante 16-18 horas, se evaporaron a sequedad y se redisolviéron en 3 ml. de agua. Las muestras se trataron con carbón (20 mg.), se filtraron y se diluyeron las alicuotas del filtrado para análisis del contenido de hidroxiprolina, de acuerdo con el método de Woessner (Woessner, J.F., "The Determination of Hydroxyproline in Tissue and Protein Samples containing Small Proportions of this Imino Acid", Arch. Biochem. Biophys, 93, 440-447, 1961).

20

25

Existen diferencias substanciales en peso, para los tres cortes tomados del mismo costado. Por consiguiente, en los cálculos, cada corte tratado se comparó con su control contralateral y la disminución se expresó como un porcentaje del peso del corte de control.

30

La diferencia en los valores de hexosamina e hidroxiprolina en los cortes tratados, en contra de los no

1 tratados, indica que existen menos proteínas en los
cortes tratados, ésto es, los cortes tratados han sido
"adelgazados", en comparación con los no tratados. En
5 el compuesto de esta invención, esta diferencia es me-
nor que en el acetónido de triamcinolona, mostrando así
que los compuestos de esta invención tienen un efecto
menor de "adelgazamiento de la piel". En la Tabla III,
se ha dado arbitrariamente el acetónido de triamcino-
10 na el valor de uno, mientras que el compuesto de esta
invención se compara con el compuesto conocido. Los re-
sultados muestran que el compuesto de esta invención,
tiene menos atrofia dermal, que el acetónido de triam-
cinolona.

15 TABLA III.

<u>Compuesto</u>	<u>Potencia de Atrofia Dermal</u>
Acetónido de Triamcinolona	1
X=F; X ¹ =F; X ² =OH; X ³ =Cl; X ⁴ =Cl	0,4 - 0,7

20

En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita deberá recaer sobre las siguientes

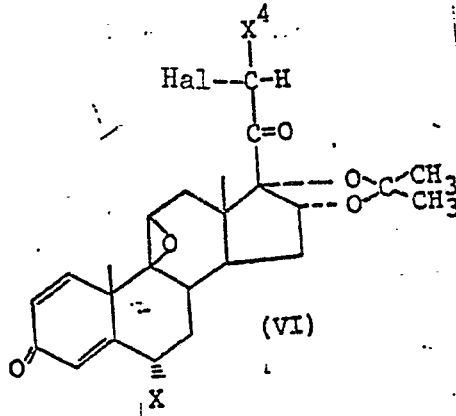
25 REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar 21,21-di-
halo esteroides, caracterizado porque comprende someter a
reacción de hidrofluoración un compuesto representado por
la fórmula:

30

1

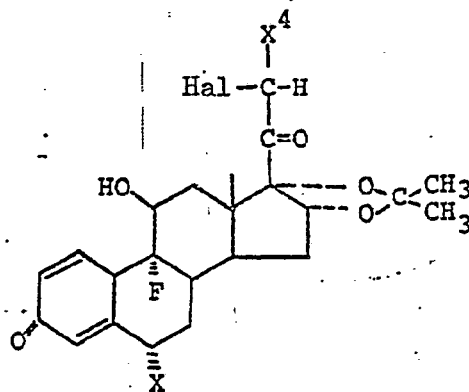
5



10

en donde X es flúor, cloro o hidrógeno, X⁴ es flúor o cloro, y Hal puede ser flúor o cloro, para formar un compuesto representado por la fórmula:

15



20

en donde X, X⁴ y Hal, son como se definieron previamente.

25

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 21,21-DIHALO ESTEROIDES".

30

PS

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria Descriptiva que consta de cincuenta
y seis páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 1 de Agosto de 1977

BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30

