

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ABR. 1978
COMUNICADO

19 ES 11 21 23

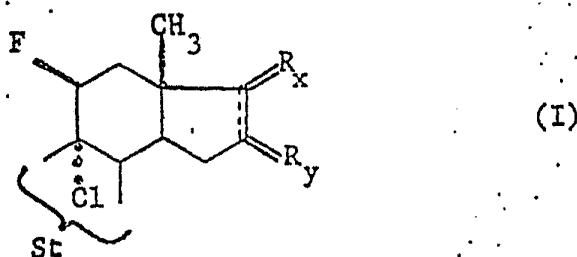
NUMERO	- 46 2.359
FECHA DE PRESENTACION	14-9-77

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75.809	16 de septiembre de 1.976	Luxemburgo.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04Y / A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 9 α -CLORO-11 β -FLUORESTEROIDES.		
71 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY, AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Klybeckstrasse 141 4002 Basle, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Michel Biollaz., Dr. Jaroslav Kalvoda.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ ACEBO.		

El objeto de la presente invención es un nuevo procedimiento para la obtención de compuestos de 9α -cloro- 11β -fluor de fórmula general I



5. donde St significa la parte restante del armazón esteroide, en caso dado sustituida y/o modificada en cualquier otra forma, R_x significa un grupo oxo, en caso dato cetalizado, un grupo alquilideno inferior, en caso dado sustituido, un grupo hidroxilo, en caso dado esterificado o eterado, junto con un
10. átomo de hidrógeno, o un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado sustituido, o un átomo de hidrógeno junto con un resto alquilideno inferior, un grupo hidroxilo, en caso dado eterado o esterificado, junto con un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior junto con un átomo de hidrógeno, ó dos
15. átomos de hidrógeno, donde en lugar de cada uno de los átomos de hidrógeno mencionados de los restos R_x y R_y se puede encontrar un doble enlace 16, 17.

La expresión "inferior", siempre que se presente en relación con un resto orgánico, designa un resto de éstos con un máximo de 7, preferentemente, sin embargo, con 1 a 4 átomos de carbono.

20. El resto St se compone del anillo A (átomos de carbono C-1 hasta C-5 y C-10) y los restantes átomos de carbono del anillo B (C-6 y C-7) y lleva el grupo metilo angular (C-19) en la posición 10. Este puede estar también modificado de otra

25. manera, por ejemplo, presentar una estructura con anillos am-

- pliados o limitados, tales como estructura A-Nor, ó A-Nor-B-homo, y/o un puenteado de anillo, por ejemplo, en enlace $3\alpha, 5$ -ciclo. Los anillos A y B pueden encontrarse en relación entre sí en la configuración 5α ó 5β . El resto St puede presentar
5. 1,2 ó varios enlaces dobles, tal como en las posiciones 1,2; 2,3; 3,4; 6,7; ante todo, sin embargo, en las posiciones 4,5 ó 5,6. El resto St puede estar también sustituido por grupos hidroxilo libres, eterados y, especialmente esterificados, por ejemplo, en las posiciones 3 y/o 19, ante todo en la posición
10. 3β , por grupos oxo libres o cetalizados, especialmente en la posición 3 por restos de alquilo inferior, por ejemplo, en la posición 7α ó, especialmente 6α , o por átomos de halógeno, tal como átomos de bromo, o, especialmente cloro o fluor, especialmente en la posición 2 y/o, ante todo, en la posición
15. 6α .
- Un resto alquilo inferior es, por ejemplo, un resto n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, terc-butilo, un resto pentilo, hexilo, o heptilo, ramificado o, preferentemente recto, ante todo, sin embargo, un resto etilo o
20. metilo. Un resto hidrocarburo alifático inferior es un resto alquilo, por ejemplo, uno de los ya mencionados, o un correspondiente resto que aún presenta uno o dos enlaces múltiples, es decir, enlaces dobles o enlaces acetileno, tales como un resto alquenilo inferior, alquinilo inferior y alenilo, por
25. ejemplo, un resto vinilo, alilo, metalilo, propargilo, hexadienilo, y, ante todo, etinilo. Un resto alquilideno inferior es un resto divalente en un átomo de carbono, correspondiente a los restos de alquilo inferior o alquenilo inferior de arriba, tal como un resto etilideno o isopropilideno, ante todo un
30. resto metileno, o también un resto vinilideno.

- El resto hidrocarburo alifático inferior ya mencionado y, en caso dado, también el resto alquilideno inferior puede estar sustituido por uno o varios sustituyentes iguales o diferentes que se encuentran, ante todo, en la posición γ o β (correspondiente a la posición 20 o bien 21 de la numeración de los esteroides). Como sustituyentes entran en consideración los átomos de halógeno, por ejemplo, cloro y fluor, los grupos hidroxilo en caso dado eterados y especialmente esterificados, los grupos oxo en caso dado cetilizados y los grupos carboxilo en caso dado esterificados, pudiéndose presentar los grupos carboxilo también en forma de sus sales, especialmente sales de metal alcalino. Como grupo carboxilo esterificado se entenderá en primer lugar un grupo carboxilo que se presenta en forma de su éster, especialmente de uno de aquellos con alcoholes inferiores, pero también aquellos que con un grupo hidroxilo adecuadamente alejado, que se presenta como sustituyente, cierra un anillo lactona de 6 o, especialmente, de 5 miembros.
- 5.
- 10.
- 15.

- Un grupo oxo cetilizado se deriva especialmente de alcoholes inferiores, por ejemplo, de metanol o etanol, o preferentemente de α - ó β -alcandioles inferiores, por ejemplo, 1,2- ó 1,3- propandiol o, ante todo, etilenglicol; sin embargo también puede estar derivado de análogos de azúfre correspondientes de los alcoholes mencionados y en lugar de uno o ambos átomos de oxígeno llevar átomos de azúfre.
- 20.
- 25.

- Un grupo hidroxiloeterado se deriva especialmente de un alcohol inferior, preferentemente de uno de cadena recta, por ejemplo, metanol, etanol, propanol y butanol, de un arilalcohol inferior, preferentemente de un fenilalcohol inferior, por ejemplo, alcohol benzílico o trifenilmetilcarbinol, o de un
- 30.

- alcohol eterocíclico, oxigenado, por ejemplo, 2-tetrahidropiranol ó 2-tetrahidrofuranol. Formalmente se puede haber derivado sin embargo también de un 1-alcoxi inferior-alcanol inferior, por ejemplo, 1-butoxietanol; como ejemplo de un grupo hidroxilo eterados de éstos es de mencionar el grupo 1-butoxiatoxi. En forma correspondiente se puede considerar como un grupo hidroxilo eterado también aquel tal y como se presenta en un esteroide-diol vecinal acetalizado o bien cetalizado, por ejemplo, 16α , 17α -diol. El componente de formación no-esteroidal que enlaza entonces siempre dos grupos hidroxilo eterados vecinales de éstos es preferentemente una cetona alifática inferior, cicloalifática o arilalifática, por ejemplo, acetona, ciclopentanona, ciclohexanona, acetofenona o benzofenona, o un aldehído, por ejemplo, formaldehído. Como un caso especial de los grupos hidroxilo eterados es de mencionar también la agrupación 17α , 20; 20,21-bismetilendioxi.

- Un grupo hidroxilo esterificado se deriva especialmente de un ácido inorgánico oxigenado, por ejemplo, de uno de los ácidos sulfúricos ó fosfóricos, o preferentemente de un ácido orgánico, por ejemplo, de un ácido sulfónico, por ejemplo, de un ácido sulfónico aromático, tal como ácido benceno-tolueno- o p-bromobencenosulfónico, o de un ácido alcansulfónico, tal como ácido metansulfónico, o especialmente de un ácido carboxílico. Como grupo hidroxilo esterificado se ha de considerar también un grupo hidroxilo lactonizado. Según su forma de formación y ciertas reacciones de sustitución también se puede considerar un átomo de halógeno, especialmente cuando se encuentra en la posición 21, por ejemplo, el átomo de iodo, de bromo y, especialmente de cloro o de fluor, como un caso especial, pero comprendido, de un grupo hidroxilo esterificado

por un ácido fuerte, es decir, un grupo hidroxilo esterificado por un ácido iohídrico, bromhídrico, clorhídrico o bien fluorhídrico.

- Como componente ácido carboxílico de un grupo hidroxilo esterificado entran en consideración, en primer lugar, los ácidos carboxílicos usuales en la química de los esteróides, también en forma de los correspondientes ácidos ortocarboxílicos, por ejemplo, los ácidos monocarboxílicos con un máximo de 18 átomos de carbono, tales como ácidos carboxílicos alifáticos o bien ácidos ortocarboxílicos, especialmente el ácido fórmico, ácido ortofórmico o un ácido alcano inferior-carboxílico o bien -ortocarboxílico, cuyo resto alquilo inferior es uno de los arriba mencionados, en primer lugar el ácido propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, oenántico y dietilacético y, ante todo, el ácido caprónico, trimetilacético y acético; pero también los correspondientes ácidos alcano inferior carboxílicos halogenados, tales como el ácido cloroacético, ácido tricloro- ó trifluor-acético; así como el ácido caprílico, pelargónico, caprínico, laurínico, miristínico, palmitínico y estearínico, los ácidos undecílicos y undecilénicos, el ácido elaidínico y oléico; los ácidos monocarboxílicos cicloalifáticos o cicloalifático-alifáticos, por ejemplo, el ácido ciclopropan-, ciclobutan-, ciclopentan- y ciclohexan-carboxílicos, o bien el ácido ciclopropil- o ciclobutil-metancarboxílico y un ácido ciclopentil- o ciclohexiletancarboxílico; los ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, los ácidos benzóicos o bien ácidos ortobenzóicos en caso dado sustituidos por grupos cloro, bromo, hidróxi, alcoxi inferior, alquilo inferior o nitro; los ácidos aril- o ariloxialcano inferior-carboxílicos y sus análogos insustituidos en

- en la cadena, por ejemplo, el ácido fenilacético o bien fenoxiacético en caso dado sustituidos como arriba indicado para el ácido benzóico, los ácidos fenilpropiónicos y ácidos cinamónicos; y los ácidos heterocíclicos, por ejemplo, ácido furan-2-carboxílico, ácido 5-terc-butilfuran-2-carboxílico, ácido 5-bromofuran-2-carboxílico, ácido tiofen-2-carboxílico, ácido nicotínico o isonicotínico, ácido 3-(4-piridil)-propiónico, y los ácidos pirrol-2- ó -3-carboxílicos en caso dado sustituidos por restos de alquilo inferior, pero también los correspondientes ácidos dicarboxílicos con un máximo de 12 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido succínico, glutárico, adípico y ftálico, así como los correspondientes α -aminoácidos, especialmente los ácidos α -amino alcano inferior-carboxílicos, preferentemente aquellos de la configuración que se presenta en la naturaleza, por ejemplo, glicina, prolina, leucina, valina, tirosina, histidina, asparagina, así como el ácido glutamínico y asparagínico.

- En una posición favorable, por ejemplo, cuando están separados entre sí por dos o tres átomos de carbono, pueden formar dos grupos hidroxilo con una molécula de un ácido ortocarboxílico, ésteres cíclicos, tal como especialmente en el caso de los ortoésteres de ortoácidos alifático inferiores con compuestos 17 α , 21-dihidroxipregnano. El tercer átomo de oxígeno de la función ortoácido está aquí generalmente ocupada por el resto de un alcohol inferior, ante todo por metilo o etilo. En forma análoga están desarrollados también los ortoésteres de ácido ortocarbónico con compuestos de 17 α , 21-dihidroxipregnano; en este caso lleva el átomo de carbono central además dos grupos alcoxi inferior.

- Los 9 α -cloro-11 β -fluoresteroides obtenidos según la

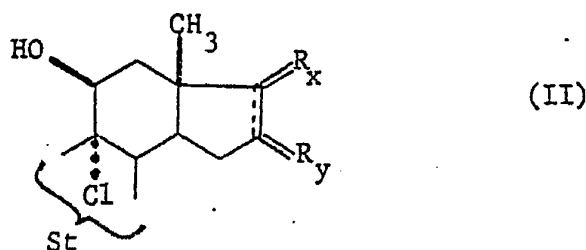
5. presente invención se conoce como una clase de compuestos y se pueden utilizar como productos intermedios para la síntesis de valiosas sustancias activas farmacológicas, especialmente para la terapia de inflamaciones, así como también para el control de la fertilidad, o presentar ellos mismos una eficacia biológica y por lo tanto poderse emplear directamente como sustancias activas en los márgenes de aplicación arriba mencionados.

10. Hasta ahora se obtenían los 9 α -cloro-11 β -fluoresteroides de los correspondientes productos de partida 9(11)-insaturados por adición simultánea de fluor y cloro, véase por ejemplo, patente US 2.894.963 y la publicación alemana DOS 2053148. La adición se puede efectuar por reacción con monocloruro de fluor; generalmente se actúa sin embargo simultáneamente con una N-cloro-acilamida o -acilimida, tal como especialmente N-cloroacetamida o bien N-clorosuccinimida e hidrógeno fluorado anhidro. Ya la conocida agresividad del agente mencionado en último lugar, tanto con respecto a los productos de partida a reaccionar como también con respecto a los recipientes de reacción, es de gran desventaja, especialmente para la realización industrial; además, el desarrollo de la reacción es complicado debido a reacciones interferentes, véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 82, 2308-2311 (1960), y los rendimientos que se logran son bajos.

25. El procedimiento de la presente invención está libre de tales desventajas: el agente de halogenización de la fórmula F_3SX caracterizada más abajo actúa específicamente bajo condiciones muy benignas con un tiempo de reacción breve, lo que permite altos rendimientos, además no ataca el vidrio y por lo tanto permite el empleo impecable de los aparatos de vidrio.

usuales.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza porque un α -cloro- 11β -hidroxi-esteroide, preferentemente bajo protección pasajera de grupos carboxilo e hidroxilo en caso dado existentes, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula F_3SX , donde X significa un grupo amino derivado de una amina secundaria. Como productos de partida tienen preferencia los compuestos de fórmula general



10. donde St, R_x y R_y tienen los significados arriba indicados, presentandose los demás grupos hidroxilo y carboxilo, en caso dado existentes, preferentemente en forma esterificada.

15. Si se desea, los productos obtenidos se transforman dentro del margen de los productos finales de fórmula I, entre sí en forma en sí conocida, liberando, por ejemplo, los grupos de función protegidos, tal como en primer lugar los grupos carboxilo esterificados y los grupos hidroxilo esterificados o de la agrupación $17\alpha,20$; $20,21$ -bismetilendioxi la cadena lateral dihidroxiacetona. También se pueden realizar

20. las demás transformaciones usuales en la química de los esteroides; en especial se pueden esterificar grupos hidroxilo, intercambiar un grupo hidroxilo esterificado por un ácido sulfónico orgánico en la posición 21 por un átomo de cloro o de bromo y/o introducir ulteriores enlaces dobles. Estas trans-

25. formaciones ulteriores se pueden efectuar en cada caso individualmente o en combinaciones convenientes.

El desarrollo del procedimiento de la presente invención es muy sorprendente ya que el agente de reacción de fórmula F_3SX empleado reacciona con los 9α -fluor- 11β -hidroxiesteroides, exclusivamente bajo formación del enlace doble 11,12 por disociación del grupo hidroxilo en la posición 11, véase Case 4-10.000, solicitud de patente en suiza nº 9620/75.

El procedimiento de la presente invención se desarrolla en forma llana, también bajo condiciones de reacción muy benignas, por lo que otros grupos funcionales se mantienen intactos en la mayoría de los casos. Sin embargo se recomienda que los grupos carboxilo existentes en caso dado en los productos de partida de fórmula II se presente en una forma esterificada para estar protegidos contra la transformación en un fluoruro de ácido.

Los grupos hidroxilo eterados, fácilmente hidrolizables, por ejemplo, los grupos tetrahidropiranioloxi, así como los grupos oxo cetalizados, se pueden disociar en el transcurso de la reacción de fluoración o de la elaboración de la mezcla de reacción hidrolíticamente a grupos hidroxilo o bien grupos oxo libres. Para proteger suficientemente la cadena lateral de dihidroxi acetona es, sin embargo, suficiente que uno de los dos grupos hidroxilo esté esterificado con un ácido carboxílico que presente como mínimo tres átomos de carbono, tal como uno de los arriba mencionados, ante todo el ácido propiónico, butírico o trimetilacético. Un grupo protector de una magnitud de éstas ya es suficiente para excluir el reactivo de ambos grupos hidroxilo, es decir, tanto del grupo esterificado como del libre. Naturalmente se puede presentar la cadena lateral dihidroxi acetona como agrupación $17\alpha, 20; 20, 21$ -bismetilendioxi (bajo la expresión "cadena lateral dihidroxi

acetona" se entiende la agrupación 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-pregnano). Las agrupaciones mencionadas se pueden transformar a continuación en forma conocida, por ejemplo por hidrólisis, en los grupos libres deseados.

5. El agente de reacción (agente de fluoración) de fórmula F₃SX es un trifluoruro de aminoazúfre disustituido, es decir, una donde el átomo de nitrógeno está enlazado al átomo de azúfre y a dos átomos de carbono. Los sustituyentes del grupo amino son por lo tanto dos restos hidrocarburo iguales o distintos entre sí, de cadena abierta o carbocíclicos, en caso dado aromáticos, especialmente restos de alquilo inferior, por ejemplo, los arriba mencionados, o restos fenilo, donde los dos restos pueden estar enlazados entre sí por un enlace C-C-sencillo, por un puente oxígeno o por un átomo de nitrógeno con alquilo inferior. Preferentemente el grupo amino designado con X es un grupo dialquilo inferior-amino o un grupo alquilo inferior-fenil-amino, tal como el grupo dimetilamino, metiletilamino, metil-propil-amino, metilfenil-amino, etilpropilamino, etilfenilamino, dipropilamino, diisopropilamino, o dibutilamino, o también un grupo pirrolidino, en caso dado con C-alquilo inferior, piperidino, morfolino o N'-alquilo inferior-piperazino, tal como el grupo N'-metilpiperazino, teniendo preferencia dos grupos amino simétricos. Este grupo amino es ante todo el grupo piperidino, morfolino, o dietilamino, y el correspondiente agente de fluoración es el trifluoruro de piperidino-azúfre, trifluoruro de morfolino-azúfre, o bien trifluoruro de dietilamino-azúfre.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. La reacción según la presente invención se efectúa en caso dado en presencia de disolventes inertes o de sus mezclas. La temperatura de reacción depende de las propiedades

especificas de cada mezcla de reacción, por lo general oscila entre unos -80° hasta unos $+80^{\circ}$, preferentemente entre unos -15° hasta unos $+30^{\circ}$; ventajosamente se trabaja entre 0° y temperatura ambiente.

5. Como disolventes inertes se emplean aquellos que bajo las condiciones de reacción empleadas no reaccionan ni con los reactantes ni con los productos en forma reversible. Entran especialmente en consideración los siguientes disolventes: los hidrocarburos carbocíclicos, por ejemplo, los
10. hidrocarburos carbocíclicos saturados, tales como ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, decahidronaftalina o los hidrocarburos carbocíclicos aromáticos, tales como benceno, tolueno, o xilenos, que también pueden estar halogenados en el núcleo, tales como clorobenceno, diclorobencenos, bromobenceno o fluor-
15. benceno y, en especial, los hidrocarburos saturados alifáticos, preferentemente aquellos que son líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica, tales como los pentanos, hexanos, heptanos, octanos, o aquellos que están halogenados, especialmente clorados, tales como cloroformo, 1,1- o 1,2-dicloetano,
20. 1,1-, 1,2- o 1,3-diclopropano, y ante todo diclorometano. También entran en consideración los éteres alifáticos y, especialmente cíclicos, tales como dietiléter, diisopropiléter, etilenglicol dimetiléter, tetrahidrofurano y, ante todo, dioxano, así como los compuestos heterocíclicos que contienen
25. nitrógeno, tales como piridina y sus homólogos o quinolina. En caso dado se pueden emplear como disolvente un exceso de agente de fluoración y/o combinar entre sí varios de los disolventes mencionados.

30. La liberación ulterior de los grupos de función que contienen oxígeno protegidos en los productos del procedimiento.

- se efectua en forma en sí conocida, preferentemente por hidrólisis. Los grupos hidroxilo eterados se hidrolizan preferentemente bajo las condiciones de catálisis ácida en presencia de un ácido inorgánico, por ejemplo de ácido sulfúrico o de
5. un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico o iohídrico, o de un ácido orgánico, por ejemplo, de un ácido sulfónico, tal como el ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfosalicílico, o un ácido carboxílico más fuerte, tal como el ácido oxálico o el ácido fórmico. En forma análoga se hidrolizan también los enoléteres y cetales o acetales a los correspondientes derivados oxo. Los grupos éster que contienen carbonilo, de distinta clase, bien sean grupos hidroxilo esterificados, grupos carboxilo esterificados, grupos oxo enol acilados o grupos lactona, se pueden hidrolizar bajo condiciones ácidas; preferentemente se hidrolizan sin embargo bajo catálisis de base. Como catalizadores básicos se emplean preferentemente los hidróxidos, carbonatos o hidrógeno carbonatos de los metales alcalinos, especialmente del sodio o potasio. Mediante una selección adecuada de los reactantes y de las condiciones se pueden liberar, como es sabido, también selectivamente grupos hidroxilo individuales, por ejemplo, de los dos grupos hidroxilo esterificados en un 17 α ,21-ortoéster solo el que se encuentra en la posición 21, manteniéndose el de la posición 17 α como grupo hidroxilo esterificado normal.
- 10.
- 15.
- 20.
25. La ulterior esterificación de los grupos hidroxilo en los compuestos obtenidos se realiza asimismo en forma conocida. Así se trata, por ejemplo, el compuesto a esterificar con el mismo ácido en exceso, tal como con el ácido fórmico, o con un derivado reactivo del mismo, por ejemplo, con un derivado de uno de los ácidos arriba indicados, especialmente con
- 30.

5. un anhídrido o haluro de ácido, ventajosamente en presencia de una base terciaria, tal como piridina, quinolina o N-etil-piperidina. Los grupos hidroxilo de difícil esterificación, por ejemplo, del grupo 17α -hidroxilo terciario se puede esterificar ventajosamente bajo la actuación catalítica de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, del ácido benceno-, p-tolueno-, salicil- o kamfer-sulfónico, con un anhídrido ácido. Para la formación de ortoésteres, especialmente de los derivados de los compuestos 17α , 21-dihidroxi, se trabaja en forma conocida
10. bajo las condiciones de la re-esterificación, por ejemplo, tratando el compuesto adecuado con cadena lateral de dihidroxi acetona libre con el éster de ácido ortocarboxílico deseado en exceso, por ejemplo, trietilortopropionato, en presencia de un ácido fuerte. Ventajosamente se cuida aquí de la eliminación del alcohol inferior volátil liberado.
15. El intercambio del grupo sulfoniloxi en la posición 21 o el átomo de bromo o de cloro se efectúa en forma en sí conocida. El ácido sulfónico orgánico, que está esterificado por el grupo hidroxilo, es un ácido sulfónico alifático o
20. carbocíclico, en caso dado insaturado o bien aromático, tal como un ácido alcano inferior sulfónico, en caso dado sustituido, por ejemplo halogenado, un ácido cicloalcansulfónico o ácido camfersulfónico, o un ácido bencenosulfónico, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o nitro. Como ejemplos típicos de estos
25. ácidos sean mencionados el ácido trifluormetansulfónico, ácido (+)-camfer-10-sulfónico- (β) , ácido p-bromobencenosulfónico y, especialmente, el ácido p-toluenosulfónico y, ante todo, el ácido metanosulfónico. La reacción de intercambio
30. se efectúa generalmente, por ejemplo, tratando el correspondien-

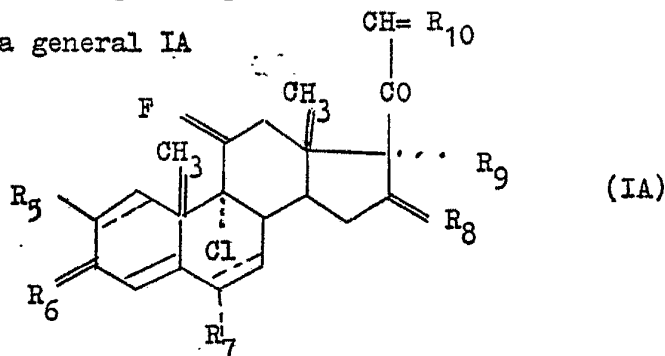
5. te éster de ácido 12-sulfónico, arriba caracterizado, a temperatura más elevada, con un bromuro o cloruro de metal alcalino en presencia de un disolvente orgánico aprótico, cuya constante dieléctrica se encuentra en 29 o por encima. Como metal alcalino en este haluro entran preferentemente el litio en consideración. Como disolvente orgánico aprótico, cuya constante dieléctrica se encuentra en 29 y por encima, entran especialmente en consideración los sulfóxidos dialquílicos, tal como sulfóxido dimetílico, N,N-dialquilamidas de ácidos
10. carboxílicos alifáticos interiores, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, alcano-nitrilos y alk-2-en-nitrilos, tal como acetonitrilo o bien propen-nitrilo, y hexaalquilfosforoamidas, tal como hexametilfosforoamida. Preferentemente se trabaja en presencia de como mínimo un equivalente molar
15. de este disolvente, siendo especialmente preferente la N,N-dimetilformamida. La reacción se efectúa convenientemente entre 50° y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, haciendo reaccionar con como mínimo un equivalente molar de haluro de metal alcalino. También se puede diluir la mezcla
20. de reacción con otro disolvente; para ello se emplean ventajosamente cetonas orgánicas, especialmente aquellas de la serie alifática o carbocíclica con 3 a 10 átomos de carbono, tales como por ejemplo acetona, 2-butanona, 2- o 3-pentanona, 2-nexanona, 4-decanona, ciclopentanona o ciclohexanona. En el caso
25. mencionado en último lugar, especialmente al emplear acetona, se puede hacer reaccionar solamente en este disolvente y hasta a temperatura ambiente.

30. En los compuestos finales obtenidos se pueden introducir asimismo enlaces dobles en forma en sí conocida. Se puede hacer reaccionar, por ejemplo, compuestos Δ^4 -3-oxo, en

5. caso dado en forma de sus 3-enolacilatos o 3-enoléteres, con quinonas deshidratantes, tales como cloroanilo o, especialmente, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, formándose, según la selección de las condiciones de reacción conocidas, el enlace doble 6,7 y/o 1,2.

10. La 1,2-deshidrogenación de la Δ^4 -3-cetonas se puede efectuar también en forma en sí conocida por tratamiento con dióxido de selenio o microbiológicamente, por ejemplo, mediante los micrororganismos *Corynebacterium simplex* o *Septomyxa affinis*; la 6,7-deshidrogenación se logra también haciendo reaccionar un fenoléter de una Δ^4 -3-cetona con dióxido de manganeso.

15. De especial interes entre los 9 α -cloro-11 β -fluor-esteroides obtenibles según la presente invención son los compuestos de fórmula general IA



20. donde R₅ significa un átomo de hidrógeno, un resto metilo α -orientado ó, cuando está presente el doble enlace 1,2- un átomo de cloro, R₆ significa un grupo oxo o un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo en caso dado esterificado, R₇ significa un átomo de hidrógeno, el resto metilo o un átomo de halógeno, R₈ significa dos átomos de hidrógeno, el resto metileno, un átomo de hidrógeno junto con un resto metilo α - ó β -orientado o un grupo hidroxilo libre α -orientado, R₉ significa dos átomos de hidrógeno, un grupo oxo en caso dado hidratado o acetalizado, o un átomo de hidrógeno junto con un

25.

- grupo hidroxilo en caso dado esterificado o eterado, y en donde en las posiciones 1,2 y/o 6,7, en cada caso puede estar presente un enlace doble, y en donde la agrupación 16 α , 17 α -diol en caso dado existente puede estar cetalizada o bien acetalizada por un compuesto oxo de fórmula R₁₁-CO-R₁₂, donde R₁₁ y R₁₂, independientes entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior, fenilo o bencilo, o juntos forman el resto tetrametileno o pentametileno. Estos compuestos se caracterizan por valiosas propiedades similares a las hormonas y por lo tanto se pueden emplear en lugar de las hormonas naturales o de sus análogos conocidos con indicaciones específicas correspondientes,

- Especialmente valiosos como análogos de las hormonas de la corteza de la suprarrenales son aquellos compuestos de fórmula general IA donde R₅ significa un átomo de hidrógeno, o, cuando está presente el doble enlace 1,2, un átomo de cloro, R₆ significa un grupo oxo, R₇ significa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluor, R₈ significa dos átomos de hidrógeno o un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo en la posición α o un resto metilo en la posición α ó β , R₉ y R₁₀, independientes entre sí, significan un grupo hidroxilo libre o esterificado, especialmente esterificado por un ácido alcano inferior-carboxílico y donde está preferentemente presente un enlace doble 1,2. También tienen preferencia los 16,17-cetales, especialmente los acetónidos, ciclopentanonidos, ciclohexanonidos y acetofenidas de aquellos compuestos ya destacados que en la posición 16 α y 17 α , en cada caso, poseen un grupo hidroxilo. También tienen preferencia los compuestos de fórmula IA, donde R₅, R₆, R₇ y R₁₀ tienen los significados destacados ya indicados, R₈ significa hidrógeno junto con grupo

- metilo y R_9 significa hidrógeno. Estos compuestos son especialmente valiosos, ante todo debido a su eficacia antiinflamatoria. Algunos representantes típicos de estos compuestos preferentes se indican en los ejemplos; siempre que sean nuevos pertenecen también la objeto de la invención. Los compuestos de la fórmula IA arriba caracterizada se obtienen por lo general directamente de los correspondientes compuestos 11 β -hidroxi-9 α -cloro por el procedimiento de fluoración de la presente invención, siempre y cuando los demás grupos hidroxilo
5. libres sean protegidos en forma adecuada, por ejemplo, por esterificación. Aquí se ha de tener en consideración que para una protección suficiente de ambos grupos hidroxilo en la posición 17 α y 21 es suficiente si solo uno de los dos grupos hidroxílico, arbitrariamente, esté esterificado por un
10. ácido carboxílico que lleve como mínimo tres átomos de carbono, tal como el ácido propiónico, butírico, valérico o trimetilacético. Si se desean compuestos de fórmula IA, que contengan grupos hidroxilo libres, estos se obtienen de los correspondientes ésteres o éteres por hidrólisis, preferentemente en
15. la forma anteriormente descrita. A la inversa, también en los compuestos que contienen grupos hidroxilo libres, estos se pueden esterificar en forma conocida, o cetalizar o bien acetalizar la agrupación 16 α , 17 α -diol. En caso dado se puede, también en un compuesto obtenido que esté saturado en
20. la correspondiente posición, introducir el doble enlace 1,2, empleandose ventajosamente para esta finalidad el método de deshidrogenación inicialmente mencionado.
- 25.

Si se desea, los compuestos de fórmula IA, donde R_{10} significa un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo esterificado por un átomo sulfónico orgánico, transformar en

30.

5. forma en sí conocida, preferentemente como inicialmente descrito, en los correspondientes compuestos 21-cloro ó 21-bromo de fórmula IA, donde R_{10} significa un átomo de cloro o de bromo junto con un átomo de hidrógeno. Los compuestos de fórmula general IA se obtienen también hidrolizando un compuesto correspondiente donde uno o varios grupos oxo están presentes en forma de un cetal, en el éter o en el acilato, en forma en sí conocida, especialmente como arriba descrito.

10. Los compuestos de fórmula IA, donde R_9 significa un grupo hidroxilo libre y R_{10} significa un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo libre, se obtienen también si se saponifica un compuesto 17α , 20; 20,21-bismetilendioxipregna-
no correspondiente. Como condiciones preferentes valen aquí las de la hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo, mediante un ácido carboxílico alifático interior diluido, tal como
15. ácido fórmico o acético, o mediante ácido fluorhídrico, en caso dado en presencia de úrea.

20. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución de los procedimientos de arriba donde se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

25. Los productos de partida para los procedimientos de la presente invención son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida. Convenientemente se emplean aquellos productos de partida que contienen los sustituyentes especialmente mencionados más arriba y, especialmente, aquellos que conducen a los productos finales especialmente descritos o
30. destacados por fórmulas.

- La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos que contienen las sustancias farmacológicamente activas, arriba descritas de la presente invención como sustancias activas junto con un excipiente farmacéutico. Como excipiente se emplean sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para la administración enteral, por ejemplo, oral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, láctosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilenglicoles, vaselina, colestestina y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semilíquida, como soluciones, suspensiones, emulsiones, unguentos o cremas. En caso dado, estos preparados farmacéuticos estarán esterilizados y/o contendrán agentes auxiliares tales como agentes de conservación, de estabilización, de humectación o de emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas o biológicamente activas.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

25. EJEMPLO 1.-

Una solución de 115 mg de 9α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 5 cc de cloruro metilénico se enfría a -60° conduciendo nitrógeno seco por encima y se mezcla con 0,1 cc de trifluoruro de piperidino-azúfre. La mezcla de reac-

30.

- ción se agita durante cinco horas manteniendo la temperatura igual y después se mezcla con agua y solución saturada de hidrógeno carbonato sódico. El producto se recoge en cloruro metilénico y la fase acuosa se extrae con cloruro metilénico.
5. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan y se evaporan en vacío a la trompa de agua. El producto en bruto amarillento obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice con tolueno-ácido acético (93:7) como disolvente, obteniéndose la 9 α -cloro-11 β -fluor-1,4-pregnadien-3,20-diona, que, después de disolver y precipitar dos veces en cloruro metilénico-éter de petróleo, funde a 218-220°.
- 10.

EJEMPLO 2.-

- Una solución enfriada a 4° de 2,0 g de 9 α -cloro-6 α -fluor-11 β ,17,21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-17,21-diacetato en 30 cc de dioxano se mezcla bajo atmósfera de nitrógeno con 1,6 cc de trifluoruro de dietilaminoazufre y se agita durante 2 horas a 4°. La mezcla de reacción se vierte sobre solución de hidrógeno carbonato sódico enfriada con hielo, se recoge en éster acético, se lava neutro, se extrae ulteriormente, la fase orgánica se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de cloruro metilénico y se cromatografía en 50 veces su cantidad en peso de gel de sílice. Eluyendo con una mezcla de hexano-éster acético (2:1) se obtiene el 9 α -cloro-6 α , 11 β -difluor-17,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-diacetato, que después de recrystalizar en cloruro metilénico-éter funde a 252-254°.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 3.-

- Una solución de 1,5 g de 9 α -cloro-6 α -fluor-11 β ,17,21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-21-valerato
- 30.

5. en 15 cc de dioxano absoluto se mezcla a 4-6° bajo atmosfera de argón con 1,3 cc de trifluoruro de piperidino-azúfre y se agita durante dos horas. La mezcla de reacción se vierte sobre solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo, se recoge en cloruro metilénico y se lava neutro. La fase orgánica secada se evapora en vacio a la trompa de agua y el residuo cristalino se recoge en poco cloruro metilénico y se cromatografía en 50 veces su cantidad en peso de gel de sílice. El 9 α -cloro-6 α , 11 β -difluor-17,21-dihidroxi-16 α -metil-10. 1,4-pregnadien-3,20-dion-21-valerato eluido con hexano-éster acético (3:1) funde, después de recrystalizar en cloruro metilénico-acetona, a 170-173°.

EJEMPLO 4.-

15. Una solución de 570 mg de 2,9 α -dicloro-6 α -fluor-11 β , 17,21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-17,21-dipropionato en una mezcla de 5 cc de dioxano y 10 cc de cloruro metilénico se enfria a unos 4°, se mezcla con 0,4 cc de trifluoruro de piperidino-azúfre y se agita durante dos horas manteniendo igual la temperatura. La mezcla de reacción se vierte a continuación sobre agua de hielo, se extrae dos veces con éster acético, las fases orgánicas se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora en vacio a la trompa de agua. El 2,9 α -dicloro-6 α , 11 β -difluor-17,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-dipropionato 20. funde, después de purificar cromatográficamente y recrystalizar a continuación en cloruro metilénico/éter, a 164-165°.

EJEMPLO 5.-

30. Una solución enfriada a -40° de 500mg de 2,9 α -dicloro-6 α -fluor-11 β , 17,21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-21-trimetilacetato en 25 cc de cloruro metilénico

- se mezcla con 0,4 cc de trifluoruro de piperidino-azúfre y se agita durante dos y media horas a -40° hasta -30° . La mezcla de reacción se vierte entonces sobre una solución de hidrógenocarbonato sódico enfriada con hielo, se extrae con cloruro metilénico, los extractos orgánicos se secan y se evaporan en vacío a la trompa de agua. Por cromatografía, en 40 veces su cantidad en peso de gel de sílice con tolueno-éster acético (95:5) como disolvente y por cristalización a continuación el éster acético-hexano se obtiene el 2,9 α -dicloro-6 α ,11 β -difluor-17,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-21-trimetilacetato, que funde, a 226-228.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 6.-

- En forma análoga a como descrito en el ejemplo 4 ó 5 se transforma el 2,9 α -dicloro-6 α -fluor-11 β ,17-21-trihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-17,21-etilortopropionato en el 2,9 α -dicloro-6 α ,11 β -difluor-17,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-17,21-etilortopropionato, p.f. 200-202 $^{\circ}$.
- 15.

EJEMPLO 7.-

- En forma análoga a como descrito en el ejemplo 5 se transforma el 9 α -cloro-11 β ,17,21-trihidroxi-16 β -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-17,21-dipropionato en el 9 α -cloro-11 β -fluor-17,21-dihidroxi-16 β -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-dipropionato, p.f. 160-162 $^{\circ}$.
- 20.

- 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.
- 25.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 9 α -cloro-11 β -fluoresteroides, caracterizado porque un 9 α -cloro-11 β -hidroxiesteroide se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

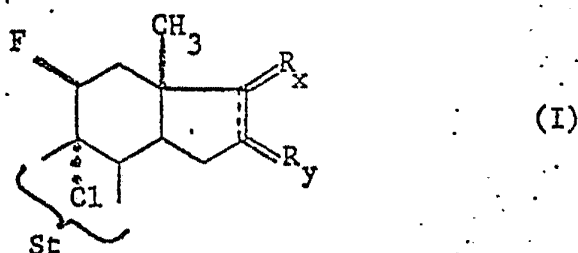
5.



donde X significa un grupo amino derivado de una amina secundaria.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de compuestos de fórmula general I

10.



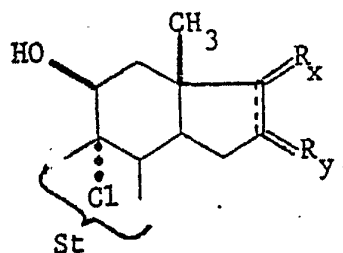
donde St significa la parte restante del armazón esteroide, en caso dado sustituida y/o modificada en cualquier otra forma,

15.

R_x significa un grupo oxo, en caso dado cetalizado, un grupo alquilideno inferior, en caso dado sustituido, un grupo hidroxilo, en caso dado esterificado o eterado, junto con un átomo de hidrógeno, o un resto hidrocarburo alifático inferior, en caso dado sustituido, o un átomo de hidrógeno junto con un resto alquilideno inferior, un grupo hidroxilo, en caso dado eterado o esterificado, junto con un átomo de hidrógeno, un

20.

resto alquilo inferior junto con un átomo de hidrógeno, ó dos átomos de hidrógeno, donde en lugar de cada uno de los dos átomos de hidrógeno mencionados de los restos R_x y R_y se puede encontrar un doble enlace 16,17, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean compuestos de fórmula general II



(II)

5. donde St, R_x y R_y tienen los significados arriba indicados y, si se desea, los productos obtenidos dentro del margen de los productos finales de fórmula I se transforman entre sí en forma conocida.

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se hace reaccionar con un trifluoruro de amino-azúfre, cuyo grupo amino es un grupo dialquilo inferior-amino o un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino o N'-alquilo inferior-piperazino en caso dado C-alquilo inferior sustituido.

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se hace reaccionar con un trifluoruro de amino-azúfre simetricamente sustituido, preferentemente con trifluoruro de dietilamino-azúfre, trifluoruro de morfolino-azúfre o trifluoruro de piperidino-azúfre.

20. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se hacen reaccionar productos de partida en los cuales los grupos carboxilo y/o hidroxilo libres en caso dado existentes, se protegen pasajeramente.

25. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se parte de derivados de 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-pregnano, donde como mínimo uno de los dos grupos hidroxilo está esterificado por un ácido carboxílico conteniendo como mínimo 3 átomos de carbono.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

129

1 a 6, caracterizado porque los grupos hidroxilo esterificados en los productos obtenidos se liberan por hidrólisis.

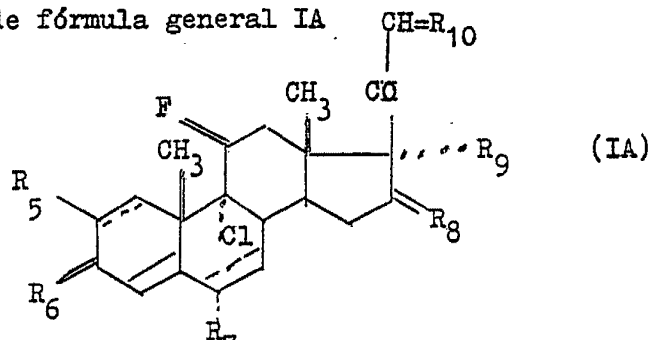
5. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque los grupos hidroxilo eterados en los productos obtenidos se liberan por hidrólisis o las agrupaciones 17 α , 20; 20,21-bismetilendioxi se hidrolizan a la agrupación 17 α , 21-dihidroxi-20-oxo.

10. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque en un compuesto obtenido el grupo hidroxilo en la posición 21, esterificado por un ácido sulfónico orgánico, se intercambia en forma conocida por un átomo de cloro o de bromo.

15. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque un compuesto obtenido se deshidrogena en la posición 1,2.

20. 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan y/o porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan los α -cloro- β -fluor-esteroides de fórmula general IA



25.

donde R₅ significa un átomo de hidrógeno, un resto metilo α -orientado ó, cuando está presente el doble enlace 1,2, un átomo

- de cloro, R_6 significa un grupo oxo o un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo en caso dado esterificado, R_7 significa un átomo de hidrógeno, el resto metilo o un átomo de halógeno, R_8 significa dos átomos de hidrógeno, el resto metileno, un átomo de hidrógeno junto con un resto metilo α - ó β - orientado, R_9 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo en caso dado esterificado y R_{10} significa dos átomos de hidrógeno, un grupo oxo en caso dado hidratado o acetalizado, o un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo en caso dado esterificado o eterado y, en donde en las posiciones 1,2 y/o 6,7 en cada caso puede estar presente un enlace doble, y en donde la agrupación 16 α , 17 α -diol en caso dado existente puede estar cetalizada o bien acetalizada por un compuesto oxo de fórmula $R_{11}-CO-R_{12}$, donde R_{11} y R_{12} , independientes entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior, fenilo o bencilo, o juntos forman el resto tetrametileno o pentametileno.
- 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan los 9 α -cloro-11 β -fluroresteroides de la fórmula IA indicada en la reivindicación 12, donde R_5 significa un átomo de hidrógeno o, cuando está presente el doble enlace 1,2, un átomo de cloro, R_6 significa un grupo oxo, R_7 significa un átomo de hidrógeno, el resto metilo o un átomo de fluor α -orientado, R_8 significa dos átomos de hidrógeno o un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo en la posición α ó un resto metilo en la posición α ó β , R_9 y R_{10} , independientes entre sí, significan un grupo hidroxilo libre o esterificado y en donde preferentemente está presente el doble enlace 1,2.
- 14.- Procedimientos según una de las reivindicaciones

5.

10.

15.

20.

25.

30.

5. 1 - 11, caracterizado porque se preparan los 9 α -cloro-11 β -fluor-esteroides de la fórmula IA indicada en la reivindicación 12, donde R₅, R₆, R₇ y R₁₀ tienen los significados indicados en la reivindicación 13, R₈ significa un átomo de hidrógeno junto con un grupo hidroxilo en la posición α y R₉ significa un grupo hidroxilo y en el cual está presente un enlace doble 1,2, en forma de los correspondientes 16, 17-cetales, especialmente aquellos de acetona, ciclopentanona, ciclohexanona o acetofenona.

10. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan el 2,9 α -dicloro-6 α , 11 β difluor-17,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-dipropionato, el 2,9 α -dicloro-6 α , 11 β -bifluor-17,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-21-trimetilacetato ó el 2,9 α -dicloro-6 α , 11 β -difluor-17,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-17,21-etilortopropionato.

15.

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 9 α -cloro-11 β -fluor-17,21-dihidroxi-16 β -metil-1,4-pregnadien-3,20-dion-dipropionato.

20.

17.- Procedimiento para la obtención de α -cloro-11 β -fluoresteroides, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

5 ENE. 1978

Madrid,

CIBA-GEIGY, A.G.

I. V. GÓMEZ ACEDO Y POSADA
p. o. Firmado: Alejandro Calle López

kg