

20 NOV. 1976

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sentación y con el con-  
tenido de la memoria adjunta.

ES (U)  
(21)  
(22)

462887  
FECHA DE PRESENTACION  
4-X-77



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(14) PRIORIDADES: (M) NÚMERO		(32) FECHA	(33) PAIS
Nº 26 45 105.8		4 Octubre 1976	Alemania
Nº 27 42 982.9		21 Septiembre 1977	Alemania
(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	CO7J//A6AK		
(8) TITULO DE LA INVENCION			
"Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona"			
(9) SOLICITANTE (EN)			
Schering Aktiengesellschaft			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
1000 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y en 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania)			
(12) INVENTOR (EN)			
Dr. Klaus Annen, Dr. Henry Laurent, Dr. Helmut Hofmeister, Prof. Rudolf Wiechert, Dr. Hans Wendt y Dr. Joachim Friedrich Kapp			
(73) TITULAR (EN)			
(74) REPRESENTANTE			
Carlos Fernández Candelas			

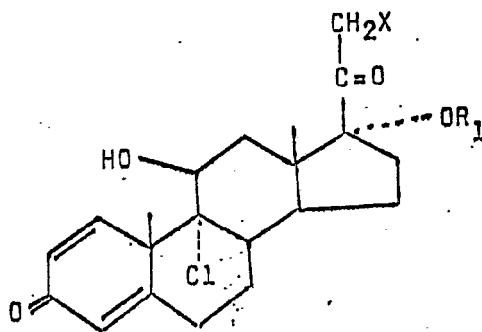
POOR  
QUALITY

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona,

La 9-cloroprednisolona (=9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnen-3,20-diona) es conocida desde hace mucho tiempo. (J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 4181). Este corticoide es inapropiado como sustancia activa para preparados farmacéuticos, que sirven para el tratamiento por vía tópica de enfermedades inflamatorias, ya que tiene efectos sistémicos muy intensos.

Se ha encontrado que derivados hasta ahora desconocidos de la 9-cloroprednisolona son casi inactivos por vía sistémica, pero por administración tópica poseen sorprendentemente una intensa actividad antiinflamatoria, que supera la mayor parte de las veces a la de los corticoides usuales en el comercio más activos.

Los nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona obtenidos por el procedimiento objeto del invento están caracterizados por la fórmula general I



(I),

$R_1$  significa un grupo alcanofilo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzofilo y

X representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo alcanoiloxi con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzoiloxi.

Como un grupo alcanofilo  $R_1$  que contiene 1 a 8 átomos de carbono y como un grupo alcanoiloxi X que contiene 1 a 8 átomos de carbono debe entenderse un grupo que se deriva de un ácido graso de cadena recta o ramificado, tal como por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido trimetilacético, ácido caproico, ácido ter-butílacético o ácido caprílico.

Grupos alcanofilo  $R_1$  y grupos alcanoiloxi X especialmente preferidos son los que se derivan de un ácido alcanocarboxílico que contiene 2 a 6 átomos de carbono.

Derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un átomo de cloro y de un átomo de flúor son por ejemplo:

la 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxilo-1,4-preg-nadien-3,20-diona;

la 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxilo-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-preg-nadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxilo-1,4-preg-nadien-3,20 diona;

la 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxilo-17 $\alpha$ -isobutiriloxi-1,4-preg-nadien-3,20 diona;

la 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-21-fluor-11 $\beta$ -hidroxilo-1,4

-pregnadien-3,20-diona;

la 9 $\alpha$ -cloro-21-fluor-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

5 la 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-21-fluor-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-21-fluor-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 $\alpha$ -cloro-21-fluor-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -isobutiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

10 la 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20 diona y

la 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

15 Derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un grupo hidroxi son por ejemplo:

la 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

20 la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -isobutiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

25 la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona; y

la 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

- 4 -

Estos compuestos son importantes no sólo como sustancias farmacológicamente activas. Además de ello, pueden ser utilizadas también como productos intermedios para la preparación de derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un átomo

5 de cloro, de un grupo alcaniloxi o de un grupo benzoiloxi. Derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un grupo alcaniloxi o de un grupo benzoiloxi son preferiblemente aquellos en los cuales los radicales  $R_1$  y X poseen en conjunto 3 a 14 átomos de carbono. Tales derivados de cloroprednisolona son, por ejemplo:

la 17 $\alpha$ ,21-diacetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

15 la 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

20 la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-butiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-acetoxi-17 $\alpha$ -butiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-isobutiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

25 la 21-acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -isobutiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -valeriloxi  
-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi  
-1,4-pregnadien-3,20-diona;

5 la 21-acetoxi-17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi  
-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ ,21-dipropioniloxi-1,4-  
pregnadien-3,20-diona;

10 la 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-propio  
niloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propio  
niloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -isobutiriloxi-21-propio  
niloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

15 la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-isobutiriloxi-17 $\alpha$ -pro  
pioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-21-valeri  
loxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

20 la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-propioniloxi-17 $\alpha$ -vale  
riloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-propio  
niloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioni  
loxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

25 la 17 $\alpha$ ,21-dibutiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-  
pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-isobuti  
riloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -isobuti-  
riloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-valerilo-  
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

5 la 21-butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -valerilo-  
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 $\alpha$ -benzoiloxi-21-butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidro-  
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

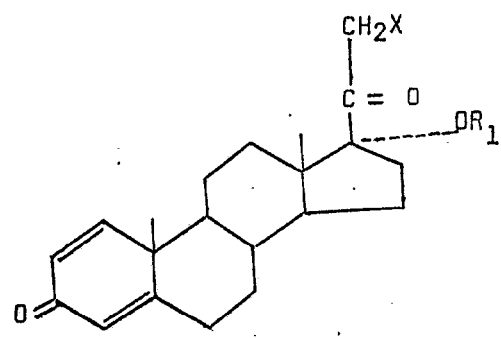
10 la 21-benzoiloxi-17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidro-  
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17,21-diisobutiriloxi-1,4-  
pregnadien-3,20-diona y

la 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ ,21-divalerylaxi-1,4-  
pregnadien-3,20-diona.

15 Los nuevos derivados de 9-cloroprednisolona se pre-  
paran según un procedimiento, que está caracterizado porque,  
de manera en sí conocida se hace reaccionar por adición HOCl  
con el doble enlace  $\Delta^{9,11}$  de un compuesto de la fórmula gene-  
ral II

20



(II)

en donde X y R, poseen los significados antes mencionados.

El procedimiento de acuerdo con el invento puede -  
ser llevado a cabo en las condiciones que se describen en -

las memorias de patente de los Estados Unidos 3,678.034, --  
3.718.671 y 3.828.083.

Los compuestos de partida para el procedimiento se  
gún el invento pueden ser preparados, tal como es sabido, de  
5 manera sencilla y con elevados rendimientos a partir de --  
prednisona, la cual a su vez puede ser sintetizada con re  
lativa facilidad a partir de diosgenina. Esto tiene como --  
consecuencia que los compuestos de acuerdo con el invento -  
pueden ser preparados a partir de diosgenina con gasto rela  
10 tivamente pequeño, con un rendimiento total de aproximada--  
mente 15%. Contrariamente a esto, las síntesis de los corti  
coides de alta eficacia, conocidos, a partir de diosgenina  
es esencialmente más costosa, y los rendimientos globales -  
logrados son significativamente menores (alrededor de 0,5 a  
15 5%. Esto no carece de importancia a la vista de las crecien  
tes dificultades de proporcionar productos de partida apro  
piados para la síntesis de corticoides en cantidad suficien  
te y en lo que se refiere a los elevados costos de sustan--  
cias activas, con los que están gravadas las especialidades  
20 medicamentosas que contienen corticoides.

Los compuestos obtenidos según el invento poseen,  
tal como ya se mencionó, en el caso de administración por -  
vía tópica una intensa actividad antiinflamatoria, pero só-  
lo son débilmente activos en el caso de administración por  
25 vía sistémica.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos -  
fueron determinas con ayuda del siguiente ensayo:

A) Actividad inhibidora de inflamación en el caso  
de administración por vía local a la oreja de una rata:

La sustancia a ensayar es disuelta en un agente --  
irritante que consiste en 4 partes de piridina, 1 parte de  
agua destilada, 5 partes de éter y 10 partes de una solución  
etérea de aceite crotónico del 4%. Con esta solución de ensa-  
5 yo se impregnan tiras de fieltro, que habian sido fijadas a  
los lados interiores de una pincita portaobjetos; y estas --  
tiras se apretaron con ligera presión durante 15 segundos --  
sobre la oreja derecha de ratas machos con un peso de 100 a  
160 gramos. La oreja izquierda permanece sin tratar y sier-  
10 ve como comparación. Tres horas después de la administración  
los animales fueron muertos y de sus orejas se separaron --  
por troquelado discos de 9 mm de tamaño. La diferencia de --  
pesos entre el disco de la oreja derecha y el de la oreja --  
izquierda constituyen una medida para el edema formado.

15 Se determina la dosis de sustancia de ensayo, con  
la que despues de tres horas se observa una inhibición de  
50% de la formación del edema.

B) Actividad inhibidora de inflamación en el caso  
de administración por vía subcutánea a la pata de una rata:

20 A ratas SPF con un peso de 130 a 150 gramos se in-  
yectan en la pata trasera derecha para la generación de un  
foco de inflamación 0,1 ml de una suspensión al 0,5% de --  
Mycobacterium butyricum (que se puede adquirir de la socie-  
dad americana Difko). Antes de la inyección se mide el vo--  
25 lumen de las patas de las ratas, 24 horas después de la in-  
yección se mide nuevamente el volumen de las patas con el +  
fin de determinar la magnitud del edema. A continuación se  
inyectan a las ratas por vía subcutánea diferentes cantida-

des de la sustancia de ensayo - disueltas en una mezcla de 29% de benzoato de bencilo y 71% de aceite de ricino. Después de 24 horas más se determina nuevamente el volumen de las patas.

5 Los animales testigo son tratados de igual modo, con la diferencia de que se les inyecta una mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino, exenta de sustancia de ensayo.

10 A partir de los volúmenes obtenidos de las patas se determina de modo usual la cantidad de sustancia de ensayo que es necesaria para lograr una curación de 50% del edema de las patas.

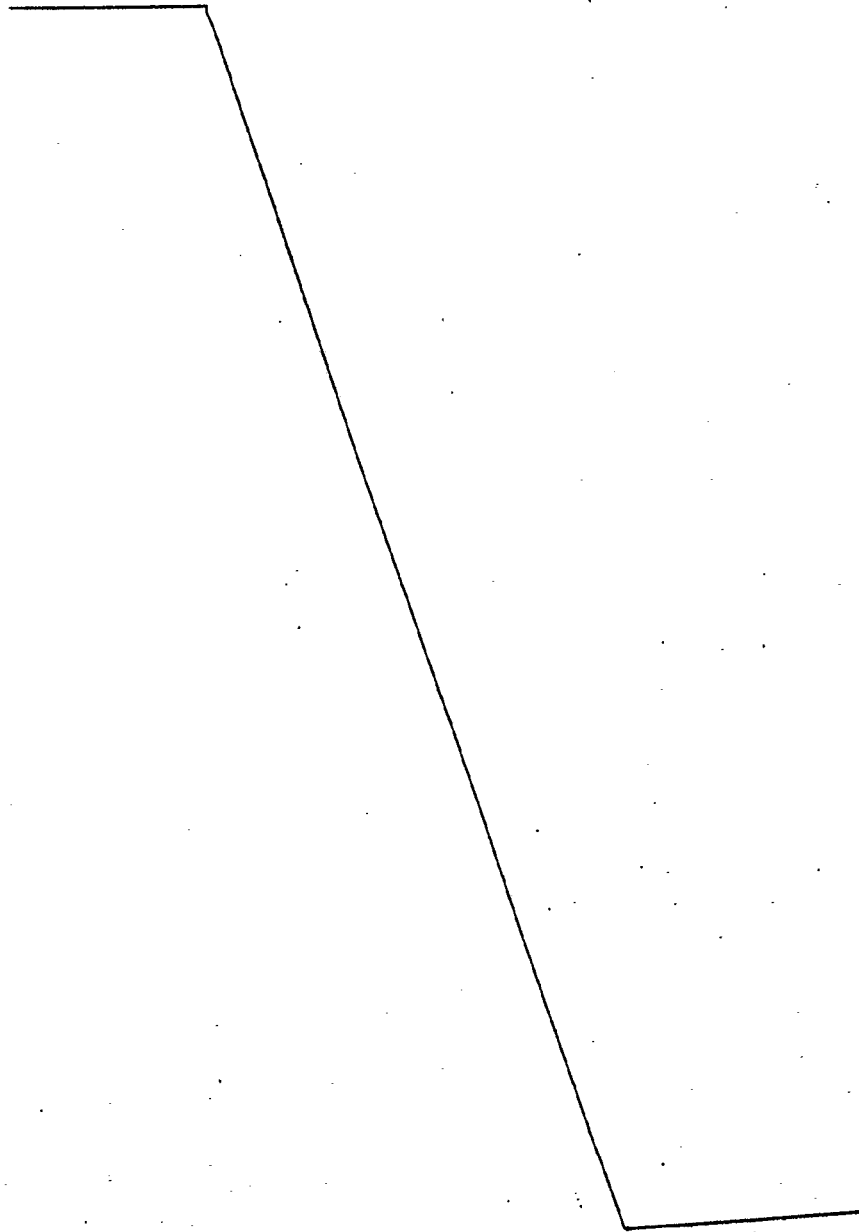
C) Efecto timolítico después de administración por vía oral:

15 Ratas SPF con un peso de 70 a 110 gramos son adrenalectomizadas con narcosis mediante éter. 6 animales forman en cada caso un grupo de ensayo, los cuales animales reciben en cada caso, administrada por vía oral a lo largo -- de 3 días, una cantidad definida de sustancia de ensayo. En 20 el cuarto día los animales son muertos y se determina el peso de su timo. Los animales testigo son tratados de igual modo, pero reciben una mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino sin sustancia de ensayo. A partir de los pesos obtenidos del timo se determina de modo usual la cantidad -- de sustancia de ensayo con la que se observa una timólisis 25 de 50%.

Como sustancias de ensayo se emplearon en estos en sayos la 9-cloroprednisolona de estructura análoga y su --

21-acetato así como el benclometason-17,21-dipropionato --  
(=9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dipropioniloxi-1,4-  
pregnadien-3,20-diona.

5 Los resultados obtenidos en este ensayo son expues-  
tos en la siguiente tabla.



DE 50 en mg/kg

A) ensayo de  
preja de rate

B) ensayo de ede  
ma por coadyu  
vante

C) Ensayo de  
timólisis

S u s t a n c i a

Nº

I	9α-cloro-11β,17α,21-trihidroxi-1,4-pregna dien-3,20-diona	1,4	6,3	0,4
II	21-acetoxi-9α-cloro-11β,17α-dihidroxi-1,4 -pregnadien-3,20-diona	1,5	6,0	0,6
III	9α-cloro-11β-hidroxi-16β-metil-17α,21-di propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,4	> 30	2,0
IV	17α-acetoxi-9α-cloro-11β,21-dihidroxi-1,4 -pregnadien-3,20-diona	0,16	> 30	9,5
V	9α-cloro-11β,21-dihidroxi-17α-propionilo xi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,45	30	4,8
VI	21-acetoxi-9α-cloro-11β-hidroxi-17α-pro pioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,026	25	4,8
VII	21-acetoxi-17α-benzoiloxi-9α-cloro-11β-hi droxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	> 30	
VIII	17α-benzoiloxi-9α-cloro-11β-hidroxi-21-pro pioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	> 30	

Se llega a resultados análogos si se determina la actividad farmacológica de los derivados de 9-cloroprednisona según el invento con ayuda del conocido ensayo de vasoconstricción o del conocido ensayo de retención de sodio y potasio.

Los nuevos compuestos son apropiados, en combinación con los agentes excipientes usuales en la farmacia galénica, para el tratamiento por vía local de dermatitis por contacto eczemas de los más diferentes tipos, neurodermatosis, eritrodermia, quemaduras, Puritis vulvas et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber Planus et verrucosus, y enfermedades cutáneas similares.

La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de modo usual, transformando las sustancias activas con aditivos apropiados en la forma de administración deseada, tal como por ejemplo: soluciones, lociones, pomadas, cremas o emplastos. En los medicamentos formulados de este modo la concentración de sustancia activa es dependiente de la forma de administración. En el caso de lociones y pomadas se utiliza preferiblemente una concentración de sustancia activa de 0,001% a 1%.

Además de ello los nuevos compuestos son apropiados, eventualmente en combinación con los excipientes usuales y las sustancias auxiliares usuales también para la preparación de agentes para inhalación, que pueden ser utilizados para la terapia de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias, tales como por ejemplo el asma bronquial o la rinitis.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

EJEMPLO 1

5 a) 25 g de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4pregnadien-3,20  
-diona son mezclados con 300 ml de piridina y 200 ml de anhídrido de ácido butírico y son agitados a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua, se aísla por filtración el producto separado, se le disuelve en diclorometano, se lava la fase orgánica, se la seca con sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice mediante gradientes de cloruro de metileno y acetona, es recristalizado en acetona-hexano, y se obtienen 23,1 g de 21-butiriloxi-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 221 $^{\circ}$ C (con descomposición).  
10

15 b) En una suspensión de 24 g de cloruro de cobre monovalente en 480 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota bajo argón a 0 $^{\circ}$ C 100 ml de solución etérea al 5% de metil-litio. Luego se enfría la mezcla a -30 $^{\circ}$ C y ésta es mezclada con una solución de 22,3 g de 21-butiriloxi-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. La mezcla se agita durante 4 horas hasta que se haya transpuesto la 11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -21-(1-hidroxi-butilidendioxi)-1,4-pregnadien-3,20-diona formada primariamente. Luego se añade a  
20 la mezcla de reacción solución acuosa de cloruro de amonio, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica, se la concentra en vacío y se obtiene 20,3 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como produc

to bruto.

c) En las condiciones del ejemplo 1 a) se hacen reaccionar 20 g del producto bruto obtenido con anhídrido de ácido acético, se someten a tratamiento y se obtienen 14,2 g de 21-acetoxi-17 $\alpha$ -butiriloxi-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

d) 5,4 ml de cloruro de ácido metanosulfónico son añadidos gota a gota a la temperatura ambiente a una solución de 10 g de 21-acetoxi-17 $\alpha$ -butiriloxi-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 50 ml de dimetilformamida y 11 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a 85 $^{\circ}$ C, después del enfriamiento se vierte en hielo/agua, se somete a tratamiento tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen 6,5 g de 21-acetoxi-17 $\alpha$ -butiriloxi-1,4,9-(11)-pregnatrien-3,20-diona como producto bruto.

e) 6 g del producto bruto obtenido de este modo son suspendidos en 80 ml de dioxano y mezclados con 5,6 g de N-clorosuccinimida. Luego se añaden gota a gota a la mezcla en el espacio de 10 minutos a 20 $^{\circ}$ C, 42 ml de una solución acuosa al 10% de ácido perclórico, se la agita durante 3 horas a 20 $^{\circ}$ C y se la vierte en una solución de 2,5 g de hidrógenosulfito sódico en 400 ml de agua. El producto separado es filtrado con succión, tal como se describe en el ejemplo 3, es sometido a tratamiento, y se obtienen 3,1 g de 21-acetoxi-17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, Punto de fusión 215 $^{\circ}$ C.

## EJEMPLO 2

a) 9,5 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-

pregnadien-3,20-diona como producto bruto, preparada según el ejemplo 1b), son hechos reaccionar en las condiciones del ejemplo 1c) con anhídrido de ácido trimetilacético, son sometidos a tratamiento y se obtienen 6,3 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-11 $\beta$ -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) 6,0 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-11 $\beta$ -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con cloruro de ácido metanosulfónico en las condiciones del ejemplo 1d), son sometidos a tratamiento, y se obtienen 3,4 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-21-trimetilacetoxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona como producto bruto.

c) 3,0 g del producto bruto obtenido son hechos reaccionar en las condiciones del ejemplo 1e), son sometidos a tratamiento, y se obtienen 1,1 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 259°C.

### EJEMPLO 3

a) 14,1 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-11 $\beta$ ,21-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como producto bruto, preparado según el ejemplo 1b), se hacen reaccionar en las condiciones del ejemplo 1c) con anhídrido de ácido enántico, se someten a tratamiento, y se obtienen 8,2 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-21-heptanoiloxi-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) 7,6 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-21-heptanoiloxi-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar en las condiciones del ejemplo 1d), son sometidos a tratamiento y se obtienen 3,9 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-21-heptanoiloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona como producto bruto.

c) 3 g del producto bruto obtenido de este modo --  
son hechos reaccionar en las condiciones del ejemplo 1 e) -  
con N-clorosuccinimida, son sometidos a tratamiento, y se -  
obtienen 950 mg de 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-21-heptanoiloxi-  
11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

EJEMPLO 4

a) En las condiciones del ejemplo 1 b) se hacen --  
reaccionar 20 g de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-valeriloxi-1,4-preg-  
nadien-3,20-diona con dimetilcuprato de litio, se someten a  
tratamiento, y se obtienen 18,6 g de 11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -  
valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como producto bruto.

b) 18 g del producto bruto obtenido son hechos --  
reaccionar con anhídrido de ácido propiónico en las condi--  
ciones del ejemplo 1 c), son sometidos a tratamiento, y se  
obtienen 10,8 g de 11 $\beta$ -hidroxi-21-propioniloxi-17 $\alpha$ -valerilo-  
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) 9 g de 11 $\beta$ -hidroxi-21-propioniloxi-17 $\alpha$ -valerilo-  
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar en las -  
condiciones del ejemplo 1 d) con cloruro de ácido metano--  
sulfónico, son sometidos a tratamiento, y se obtienen 4,9 g  
de 21-propioniloxi-17 $\alpha$ -valeriloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-  
3,20-diona como producto bruto.

d) 4,0 g del producto bruto obtenido son hechos --  
reaccionar en las condiciones del ejemplo 1 e), son someti-  
dos a tratamiento, y se obtiene 1,4 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidro-  
xi-21-propioniloxi-17 $\alpha$ -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.  
Punto de fusión 242°C.

EJEMPLO 5

a) 17,2 g de 11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como producto bruto, son hechos reaccionar en las condiciones del ejemplo 1 c) con anhídrido de ácido valérico, son sometidos a tratamiento y se obtienen 5 9,7 g de 11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ ,21-divalerylloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) 8 g de 11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ ,21-divalerylloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar en las condiciones del ejemplo 1 d) con cloruro de ácido metanosulfónico, son 10 sometidos a tratamiento, y se obtienen 4,6 g de 17 $\alpha$ ,21-divalerylloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona como producto bruto.

c) 4,5 g del producto bruto obtenido son hechos reaccionar en las condiciones del ejemplo 1 e), son sometidos a tratamiento, y se obtienen 1,8 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ ,21-divalerylloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto 15 de fusión 254°C.

#### EJEMPLO 6

a) Una suspensión de 5,6 g de 21-flúor-17 $\alpha$ -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona en 80 ml de dietilenglicoldimetiléter es agitada durante 6,5 horas a 80°C con 10 g de N,N-dimetilaminopiridina y 6,4 ml de anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción es diluida con cloruro de metileno y lavada con ácido clorhídrico 2 n. Después de la 25 destilación con vapor de agua se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio, y después de concentrar por evaporación se aíslan 5,7 g de 17 $\alpha$ -acetoxi-21-flúor-1,4,9(11)pregnatrien-3,20-diona.

b) 2 g del producto bruto anterior son disueltos en 20 ml de dioxeno y tratados análogamente al ejemplo 1 e) con N-clorosuccinimida. La purificación del producto de reacción se efectúa sobre 220 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-10% de acetona). Rendimiento 1,3 g de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-21-fluor-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregna-  
5 dien-3,20-diona. Punto de fusión 232 $^{\circ}$ C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{25} = +52^{\circ}$  (en cloroformo) UV:  $\epsilon_{239} = 15,100$  (metanol).

EJEMPLO 7

10 2, g de 21-fluor-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4,9(11)-pregna-  
dien-3,20-diona, preparada análogamente al ejemplo 6) a par-  
tir de 21-fluor-17 $\alpha$ -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dio-  
na y anhídrido de ácido propiónico, son hechos reaccionar --  
con N-clorosuccinimida en las condiciones del ejemplo 25e).  
15 El producto bruto es purificado en presencia de 220 g de --  
gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-aceto-  
na (0-10% de acetona). Rendimiento: 1,24 g de 9 $\alpha$ -cloro-21-  
fluor-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-dio-  
na. Punto de fusión 221 $^{\circ}$ C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{25} = +$   
20 48 $^{\circ}$  (en cloroformo). UV:  $\epsilon_{239} = 15,500$  (metanol).

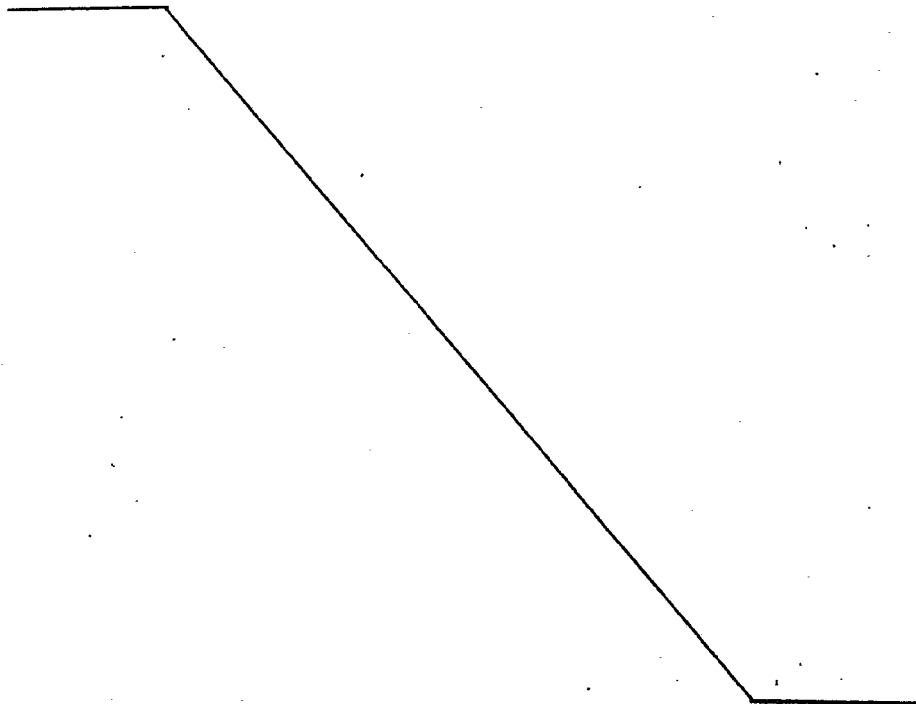
EJEMPLO 8

Se tratan 1,5 g de 17 $\alpha$ -butiriloxi-21-fluor-1,4,9  
(11)-pregnatrien-3,20-diona, preparada análogamente al --  
ejemplo 6 a partir de 21-fluor-17 $\alpha$ -hidroxi-1,4,9(11)-pregna-  
25 trien-3,20-diona y anhídrido de ácido butírico, con N-cloro-  
succinimida análogamente al ejemplo 1 e). La purificación --  
del producto bruto se efectúa en presencia de 150 g de gel  
de sílice con un gradiente de cloruro de metilenoacetona --

(60-10% de acetona). Rendimiento: 840 mg de 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-21-fluor-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

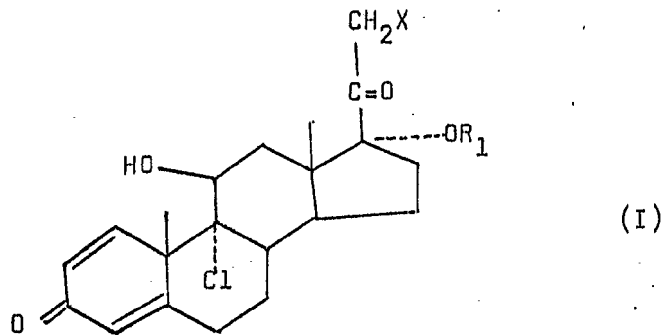
EJEMPLO 9

Análogamente al ejemplo 6 a), a partir de 5 g de 21-fluor-17 $\alpha$ -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y anhídrido de ácido isobutírico, se preparan 4,8 g de 21-fluor-17 $\alpha$ -isobutiriloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que son hechos reaccionar con N-clorosuccinimida en las cantidades del ejemplo 1 e). El producto bruto es purificado en presencia de 350 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-10% de acetona). Rendimiento: 3,5 g de 9 $\alpha$ -cloro-21-fluor-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

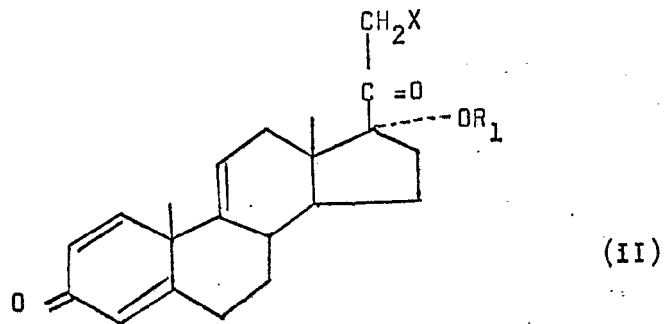


- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona de la fórmula general I



en donde  $R_1$  significa un grupo alcanofilo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzofilo, y X representa un átomo de fluor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo alcanoloxi con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzoiloxi, caracterizado porque, se hace reaccionar por adición HOCl con el doble enlace  $\Delta^{9,11}$  de un compuesto de la fórmula general II



en donde X y  $R_1$  poseen los significados arriba mencionados.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS -  
DERIVADOS DE LA 9-CLOROPREDNISOLONA".

Tal como se describe y reivindica en la presente -  
Memoria Descriptiva que consta de veintiuna hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, 4 octubre 1977

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Zandy', with a horizontal line underneath.