

20 JUL. 1978 (19) ES

(11) NUMERO	465.550	(10) A1
(21) FECHA DE PRESENTACION	29-12-77	



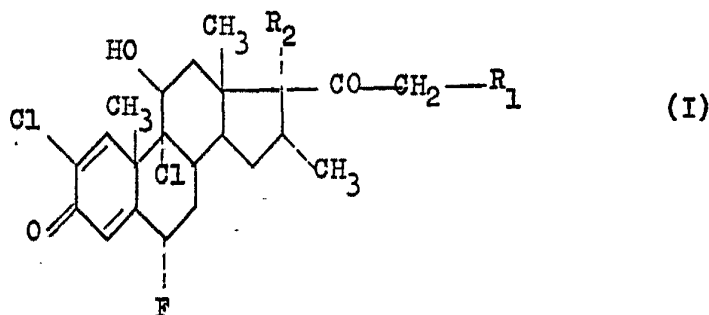
ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(40) PRIORIDADES:		
(41) NUMERO	(42) FECHA	(43) PAIS
16150/75	12 de diciembre 1975	Suiza.-
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J//A61K	454.119
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HALOGENOPREGNADIENOS.		
(71) SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY AG.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Klybeckstrasse 141, 4002 Basileza, Suiza.		
(72) INVENTOR (ES)		
Georg Anner, Dr. Charles Meystre.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
Don José Miguel Gómez-Acebo Pombo.		

La invención se refiere a compuestos de 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-16 α -metil-11 β ,17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona de fórmula:



15. donde R₁ y R₂, cada uno, significa un grupo hidroxilo libre o esterificado y R₁ y R₂ juntos también pueden significar un grupo 17,21-diéster cíclico, por ejemplo, un grupo éster derivado de un ácido ortocarboxílico o del ácido carbónico, y a procedimientos para su obtención.

20. Los grupos hidroxilo esterificados mencionados se derivan de ácidos que generalmente entran en consideración como componentes de esterificación en hidroxisteroides a emplear terapéuticamente, por ejemplo, de ácidos carboxílicos orgánicos, insustituídos o sustituidos con 1-18 átomos de carbono, de ácidos sulfónicos o de ácidos inorgánicos. De entre los ácidos carboxílicos orgánicos tienen preferencia de la serie alifática especialmente los ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos inferiores con 1-7 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, los ácidos butíricos, los ácidos valerianicos, los ácidos caprícos, especialmente el ácido trimetilacético, el ácido n-capríco, el ácido dimetiletilacético, el ácido malóico, el ácido succínico, el ácido glutárico. De los ácidos carboxílicos alifáticos superiores entran en consideración, por

25.

30.

ejemplo, el ácido caprínico o el ácido undecilénico, el ácido palmitínico, el ácido oléico o el ácido esteárico. De los ácidos monocarboxílicos cicloalifáticos o cicloalifático-alifáticos son de mencionar, por ejemplo, el ácido ciclopropan-, el ácido ciclobutan-, el ácido ciclopentan- y el ácido ciclohexan-carboxílico, o bién el ácido ciclopropil- o ciclobutil-metancarboxílico, o uno de los ácidos ciclopentil- o ciclohexil-etancarboxílico. De entre los ácidos carboxílicos sustituidos son de mencionar especialmente los hidroxilados tales como, por ejemplo, los ácidos malicos, los ácidos lácticos, el ácido cítrico, el ácido glicólico o diglicólico, o los ácidos alcoxicarboxílicos, especialmente los ácidos alcoxicarboxílicos inferiores, tales como el ácido metoxi- o etoxi-acético o -propiónico. De entre los ácidos carboxílicos aromáticos, que entran especialmente en consideración como componentes de esterificación sean mencionados los monocíclicos, tales como el ácido benzóico y sus derivados o el ácido ftálico, y bajo los aralifáticos los monocíclico-alifáticos inferiores, tales como el ácido fenilacético o el ácido fenilpropiónico. Los grupos hidroxilados esterificados se pueden derivar también de ácidos heterocíclicos, tales como, por ejemplo, del ácido nicotínico o isonicotínico. De entre los ácidos sulfónicos entran ante todo en consideración los ácidos sulfónicos alifáticos inferiores tales como el ácido metanosulfónico o los ácidos monocíclicos aromáticos, tales como por ejemplo, los ácidos benceno- o tolueno-sulfónicos, especialmente el ácido p-toluenosulfónico. Finalmente, los grupos esterificados se pueden derivar de ácidos inorgánicos. De entre éstos son de mencionar especialmente el ácido sulfúrico y el ácido orto-, meta- o pirofosfórico. En los

ácidos polibásicos se presentan los ésteres en la mayoría de los casos en forma de monoéster.

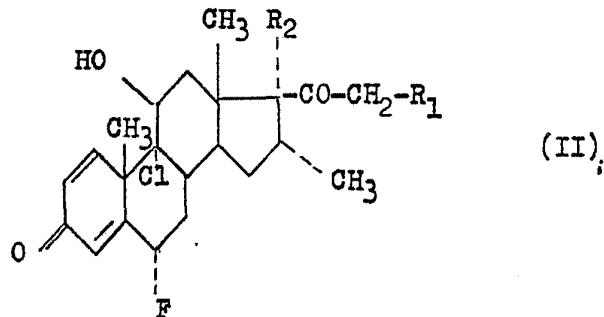
Los grupos éster se pueden derivar, sin embargo, también de ácidos ortocarboxílicos, especialmente de ácidos ortocarboxílicos alifáticos inferiores con 1-7 átomos de carbono, tales como el ácido ortoformico, ácido ortoacético o ácido ortopropiónico, o del ácido carbónico; en tales casos se presentan ésteres del ácido 17,21-ortocarboxílicos cíclicos o bien 17,21-carbonatos cíclicos.

Para la obtención de preparados hidrosolubles según la fórmula I se pueden preparar ventajosamente hemi-ésteres de ácidos polibásicos, tales como ácidos dicarboxílicos, por ejemplo, del ácido succínico o del ácido ftálico, o de ácidos sulfúricos o de ácidos fosfóricos y transformar éstos entonces en sales metálicas, especialmente en las sales de metal alcalino o en las sales de bases orgánicas, tal como de aminas alifáticas sencillas, tal como trimetilamina, dietilamina, etilamina, propil- o isopropilamina, o de bases cíclicas, tales como piperidina, morfolina o pirrolidina, o de sus homólogos. Pero también se pueden preparar para la misma finalidad ésteres que se derivan de un ácido carboxílico conteniendo grupos amino, por ejemplo, ácido dietilamino-, piperidino- o morfolino-acético, o cualquier otro aminoácido conocido, y en estos ésteres cuaternizar el grupo amino formándose las sales amónicas cuaternarias hidrosolubles.

El nuevo grupo de compuestos según la fórmula I comprende la 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-16 α -metil-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (2,9 α -dicloro-parametasona) libre, su 17 α - y 21-monoéster y los 17 α , 21-diésteres, especialmente también los 17,21-diésteres cíclicos.

5. Estos compuestos presentan valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan, especialmente, un alto efecto antiinflamatorio, tal y como se puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en la rata en el ensayo de granuloma de cuerpo extraño; así muestran, por ejemplo, en aplicación local en un margen de dosificación entre 0,0003 mg por compresa de algodón y 0,03 por compresa de algodón un efecto antiinflamatorio destacado. Un efecto sobre el timo se presenta en esta forma de administración solo a partir de 0,03 mg por compresa de algodón y efectos sobre las cápsulas suprarrenales y peso corporal solo se presentan a partir de dosis de 0,3 mg por compresa de algodón. Así presentan, por ejemplo, tanto el 2,9 α -dicloro-parametason 21-pivalato como el 2,9 α -dicloro-parametason 17,21-dipropionato en la forma de aplicación mencionada y en el ensayo indicado en la rata cada uno un ED₂₀₋₅₀ de 0,001 mg por compresa de algodón. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como medios antiinflamatorios, especialmente en la dermatología. Pero también son valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Los compuestos de la fórmula (I) de arriba se pueden preparar en forma conocida. Según el procedimiento de la presente invención se pueden preparar si en un compuesto de fórmula:



5.

10.

15.

20.

25.

30.

donde R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la fórmula (I), en caso dado bajo protección intermediaria del grupo 11-hidroxi, se añade cloro al enlace doble 1,2 y del compuesto 1,2-dicloro obtenido se disocia ácido clorhídrico, y/o, si se desea, en los compuestos de fórmula (I), donde como mínimo uno de los grupos R_1 y R_2 está esterificado, como mínimo un grupo hidroxilo esterificado se transforma en un grupo hidroxilo libre, o en los compuestos de fórmula (I), donde como mínimo uno de los grupos R_1 y R_2 represente un grupo hidroxilo libre, en caso dado bajo protección intermediaria del grupo 11-hidroxi, se esterifica como mínimo un grupo hidroxilo libre, y/o, si se desea, hemiésteres de ácidos dicarboxílicos o de ácidos inorgánicos polibásicos se transforman en sus sales metálicas o sales con bases orgánicas.

Según el procedimiento de la invención se adosa al enlace doble 1,2 del esteroide de partida cloro en forma en sí conocida. Para esta finalidad se emplea preferentemente cloro elemental y la cloración se efectúa en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un éter, tal como dioxano o tetrahidrofurano, en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico o en un ácido carboxílico, especialmente en un ácido carboxílico alifático inferior, tal como ácido acético o ácido propiónico. En lugar de los

- ácidos carboxílicos se pueden emplear también sus derivados, tales como amidas de ácido, por ejemplo, dimetilformamida, o nitrilos, tales como alquilonitrilos inferiores, por ejemplo, acetonitrilo. Ventajosamente se emplean también mezclas de estos distintos disolventes, especialmente mezclas de un éter, tal como dioxano, con uno de los ácidos carboxílicos alifáticos inferiores mencionados. Se puede trabajar con un gran exceso superior a la cantidad teórica de cloro, pero, preferentemente, se emplea aproximadamente la cantidad estequiométrica. Ventajosamente se realiza la cloración a temperatura baja, aproximadamente entre -50° y $+30^{\circ}$, por ejemplo, entre -20° y $+10^{\circ}$, y en la oscuridad. El tiempo de reacción se extiende normalmente durante varias horas o días, por ejemplo, hasta 7 días. En una forma de ejecución especialmente preferente del procedimiento se disuelve el esteroide de partida en uno de los disolventes mencionados, por ejemplo, dioxano, y se mezcla con una solución del agente de cloración, por ejemplo, cloro, en un ácido carboxílico alifático inferior, por ejemplo, ácido propiónico, y esta solución se deja entonces reposar durante varios días, por ejemplo, a la temperatura mencionada.

- La cloración del enlace doble 1,2 se puede efectuar también con mezclas de dos compuestos clorados distintos, de los cuales uno suministra cloro positivo, el otro, sin embargo, cloro negativo. Como reactantes que pueden liberar cloro positivo entran, por ejemplo, en consideración las amidas de ácido o imidas de ácido cloradas, tales como clorosuccinimida o cloroacetamida, y como aquellos que suministran cloro negativo, por ejemplo, hidrógeno clorado o cloruros de metal alcalino. También para la adición de cloro con estos reactan-

tes se pueden emplear los disolventes arriba caracterizados.

5. Si se desea, se puede proteger el grupo 11-hidroxi antes de la cloración. Para esta finalidad puede servir preferentemente la esterificación con ácido trifluoracético. Los trifluoracetatos se obtienen por reacción de los productos de partida con cloruro o anhídrido de ácido trifluoracético en forma en sí conocida. Este grupo éster se puede disociar como es sabido fácilmente de nuevo por vía hidrolítica o solvolítica, por ejemplo, por actuación de hidróxidos, carbonatos, 10. bicarbonatos o acetatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, en solución alcohólica o acuoso-alcohólica, por ejemplo, solución metanólica o bien de alcoholes solo. Una forma de ejecución especial de la solvólisis del grupo 11-trifluoracetato es la descrita en la patente alemana 15. 1.593.519, que entra principalmente en consideración cuando se trata de dejar intactas los grupos éster en la posición 17 y/o 21; ésta se realiza tratando el 11-éster en un alcohol inferior con una sal de un ácido, cuyo valor pKa se encuentre en la zona desde unos 2,3 hasta unos 7,3, tal como azida sódico o potásico, pudiéndose emplear esta sal en caso dado 20. solo en cantidades catalíticas. Además, la hidrólisis del grupo 11-trifluoracetato se puede lograr también mediante la actuación de otros agentes básicos, por ejemplo, de aminas, especialmente de bases heterocíclicas, tales como piridina o colidina. Finalmente entra también en consideración 25. la saponificación por actuación de gel de sílice según el procedimiento descrito en la publicación alemana DOS 2.144.405.

30. La disociación del grupo protector 11-hidroxi se puede realizar directamente después de la adición de cloro al

5. doble enlace 1,2, o, en caso dado, simultáneamente con la disociación de hidrógeno clorado mediante una base a realizar según el presente procedimiento después de la cloración. En caso dado, el grupo protector se puede retirar también una vez efectuada la disociación de hidrogeno clorado mediante una base.

10. La disociación de hidrógeno clorado de los compuestos 1,2-dicloro obtenidos por la adición de cloro al enlace doble 1,2 se puede lograr convenientemente con un medio básico. Como medios básicos son adecuados, por ejemplo, las bases de nitrógeno orgánicas terciarias, tales como las aminas alifáticas inferiores, tal como trietilamina, o las bases heterocíclicas, tales como piridina y sus homólogos, por ejemplo, colidina o las bases aromáticas, tales como N,N-dialquilanilina. Pero
15. también se pueden emplear bases inorgánicas, tales como las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo empleadas para la eliminación del grupo protector 11 β -hidroxi arriba mencionado, por ejemplo, acetato o bicarbonato potásico o sódico, en solución acuoso-alcohólica, así como los correspon-
20. dientes hidróxidos. La deshidrohalogenación se efectúa preferentemente a temperaturas entre unos 20 y 100° y durante un periodo desde media hora hasta unas 30 horas, según se trabaje a temperatura más elevada o a temperatura más baja. Preferentemente se empleará el agente de deshidrohalogenación en ex-
25. ceso.

30. Según la presente invención se pueden transformar, si se desea, los grupos hidroxil esterificados en la posición 17 y/o 21 en grupos hidroxil libres. Esto se efectúa en forma en si conocida, por ejemplo, preferentemente por saponificación alcalina con los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de

metales alcalinos, especialmente del sodico o potasio, por ejemplo, en solución acuosa o acuoso-alcohólica. Se dá preferencia al empleo de solución de bicarbonato sódico acuosa-metanólica o -etanólica.

5. Para la saponificación selectiva del grupo 21-éster en 17,21-ésteres se puede tratar éste en forma en sí conocida, por ejemplo, por actuación de un ácido fuerte, tal como ácido perclórico, en solución alcohólica, por ejemplo, metanólica, preferentemente a temperatura ambiente, y de esta manera se forman los 17-monoésteres. Otro método para la obtención de los 17-monoésteres consiste en tratar los 17,21-ortocarboxilatos cíclicos con un ácido orgánico débil, por ejemplo, con ácido oxálico.

10. Si se desea se pueden esterificar según el presente procedimiento los grupos hidroxilo libres en la posición 17 y/o 21. La esterificación se efectúa también aquí en forma conocida, por ejemplo, por tratamiento del alcohol esteroide con un derivado reactivo del ácido correspondiente, por ejemplo, de un ácido orgánico, tal como especialmente de un ácido carboxílico. Se emplean especialmente los cloruros o los anhídridos de estos ácidos, preferentemente en presencia de una base terciaria, tal como piridina o colidina. Si se quieren esterificar en los compuestos 17,21-dihidroxi ambos grupos o también en los 21-ésteres el grupo 17 α -hidroxilo, entonces se acila con los derivados de ácido funcionalmente reactivos mencionados en presencia de un ácido fuerte, especialmente de un ácido sulfónico aromático, tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, que actúa como catalizador. Ventajosamente se protege antes de estas esterificaciones el grupo 11-hidroxilo, intermediariamente, por ejemplo, por trans-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

5. formación en el trifluoracetato, ya que bajo las condiciones en las que se esterifica el grupo 17-hidroxi también se acila fácilmente el grupo 11-hidroxi. El grupo 11-trifluoracetoxi se puede transformar selectivamente, como arriba descrito, de nuevo en el grupo hidroxi libre. Los ortoésteres se pueden obtener, como es conocido, ventajosamente por reacción de un 10. 17,21-esteroide-diol con un ortoéster del tipo $R'-C(OR'')_3$, donde R' significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo y R'' un resto alquilo, en presencia de un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo aromático, tal como benceno o sus homólogos. En primer lugar se preparan los ortoésteres del ácido ortopropiónico y ortoacético.

15. Los productos de partida necesarios para la realización de los métodos de procedimiento arriba mencionados son conocidos o se pueden obtener en forma conocida.

20. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

Los compuestos de la presente solicitud se pueden emplear también como aditivos en los piensos.

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

EJEMPLO 1

30. Se disuelven 10 g de 9 α -cloro-6 α -fluor-11 β -17,21-trihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-dipro-

5. pionato en 800 ml de dioxano, se refrigera a 5°, se combina con 50 ml de una disolución al 7,7 % de cloro en ácido propiónico y se deja en reposo durante 5 días a 5°. Tras dilución con cloroformo se lava con disolución de yoduro potásico al 10 %, a continuación con disolución de tiosulfato de sodio al 10 % y finalmente con disolución de hidroxido de sodio helada, se seca y se evapora en vacío a aproximadamente 40°. El producto de adición amorfo precipitado 1,2-diclorado se disuelve en 285 ml de piridina y se deja reposar a temperatura ambiente 15 horas. La disolución de reacción se diluye con agua helada y se extrae con cloroformo, lavándose las fases orgánicas 3 veces consecutivas con ácido clorhídrico helado y 1 vez con agua hasta neutralización, se seca y se evapora en vacío. El producto bruto se cromatografía en una cantidad en peso 50 veces superior de gel de sílice. Las fracciones eluidas con cloruro de metileno y mezcla de cloruro de metileno-acetona (99:1) se cristalizan tras evaporación en cloruro de metileno/metanol y proporcionan 2,9 α -dicloro-6 α -fluor-11 β , 17,21-trihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-dipropionato (2,9 α -dicloroparametason-dipropionato) puro que funde a 135°.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2

25. Se disuelven 10 g del 2,9 α -dicloroparametason-17 α ,21-dipropionato obtenido en el ejemplo 1 en 250 ml de metanol y se enfria bajo nitrógeno a 0°. Se gotea en el transcurso de 15 minutos a 0° una disolución formada por 7 g de carbonato potásico, 100 ml de agua y 100 ml de metanol y liberada de oxígeno por borboteo de nitrógeno. La mezcla se deja reposar entonces hora y media a 0° bajo agitación. Se combina entonces la solución con 14 ml de ácido acético al
- 30.

5. 50 % hasta reacción ligeramente ácida y con bastante agua, se recoge el producto precipitado en cloruro de metileno, se lava el extracto orgánico hasta reacción neutra, se seca y se evapora en vacío. Se cristaliza el residuo en acetona-tolueno y se obtiene de este modo 2,9 α -dicloroparametasona pura con un punto de fusión de 240-250° (bajo descomposición).

EJEMPLO 3

10. 2 g de 2,9 α -dicloro-parametasona se disuelven bajo agitación en 10 cc de piridina y se mezcla con una solución obtenida por mezcla a 0° de 4 cc de cloruro de ácido trimetilacético y 10 cc de piridina y se deja reposar durante 1 hora a 20°. Después de agregar hielo se extrae la mezcla con éster acético, el extracto se lava con ácido clorhídrico 2-n y después con agua, se seca y evapora. El residuo se filtra a través de 50 g de óxido de aluminio de la actividad II y el residuo obtenido del filtrado se recristaliza en metanol-agua. El 21-pivalato de la 2,9 α -dicloro-parametasona (trimetilacetato) obtenido funde a 261-262° bajo descomposición.

EJEMPLO 4

20. 11,92 g de 2,9 α -dicloro-parametasona se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano y a 20° se mezcla con 12 cc de ortopropionato de trietilo y 500 mg de ácido p-toluenosulfónico y se deja reposar durante 1 hora a 20°. Se agregan entonces 4 cc de piridina, se concentra ligeramente en vacío y el producto de reacción se recoge en éster acético. El extracto éster acético se lava 5 veces con agua, se seca y evapora. Se disuelve entonces el residuo en unos 150 cc de cloruro metilénico, se agrega isopropiléter recién destilado y se concentra algo por calentamiento. Al enfriar se separa el etil-17 α , 21-ortopropionato de la 2,9 α -dicloro-parametasona, que se
- 25.
- 30.

separa por succión, se lava con éter isopropílico y se seca. P.f. 223-237° (bajo descomposición).

EJEMPLO 5

5. 1,5 g de 2,9 α -dicloro-parametason-17-propionato, disueltos en 10 cc de piridina, se mezclan a 0° con 5 cc de anhídrido de ácido propiónico y se deja reposar durante 1 hora a 0°. Después de este tiempo se agrega hielo y nuevamente se deja reposar durante 1 hora. Después se recoge en éster acético, se lava con ácido clorhídrico 2-n, agua, hidrógenocarbonato potásico y agua, se seca y evapora.

10. El residuo se cristaliza en metanol y se obtiene así el 2,9 α -dicloro-parametason-17,21-dipropionato, que se sigue purificando como sigue: la cantidad del éster obtenida se cromatografía en 50 g de gel de sílice, empleándose cloruro metilénico como eluyente. Se reúnen las fracciones 4-13 y se recristaliza en acetona-metanol. El éster así purificado funde a 135°.

15. El producto de partida se puede obtener como sigue:

20. 5 g de 2,9 α -dicloro-parametason-17,21-etil-orto-propionato se calientan en 220 cc de metanol y una solución de 1,4 g de ácido oxálico (dihidrato) en 12 cc de agua bajo agitación a 50°, con lo que después de 5 minutos se forma una solución clara. Después de 1 hora se agrega agua, se concentra por evaporación en vacío, se extrae con 500 cc de éster acético, el extracto se lava 2 veces con 100 cc de hidrógenocarbonato potásico 2-n y hielo y 3 veces con agua, se seca y evapora. El residuo se disuelve en acetona, se mezcla con tolueno y la mezcla se calienta, con lo que la acetona se separa por destilación. Al enfriar se obtiene el 2,9 α -dicloro-parametason-17-propionato del p.f. 239-248° (bajo decomposi-

25.

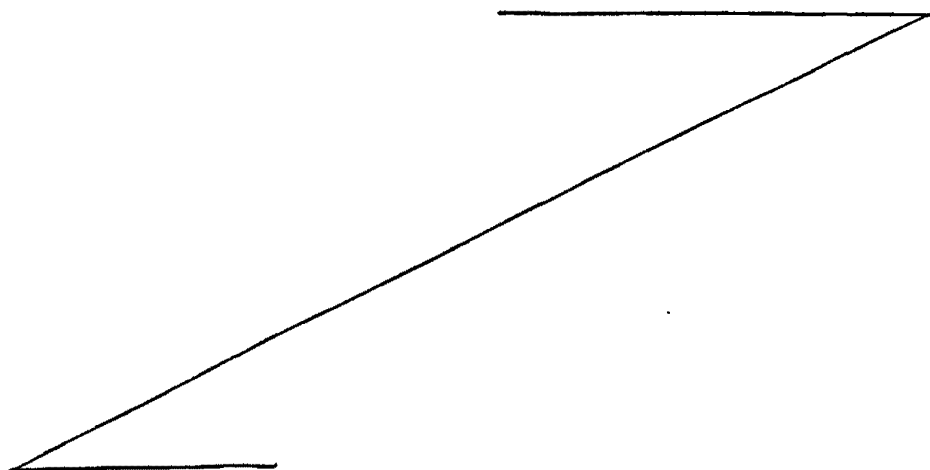
30.

ción).

EJEMPLO 6

5. Una solución enfriada a 0° dé 1 g de 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona en 5 cc de piridina se mezcla con 2 cc de anhídrido de ácido valeriánico y se deja reposar durante 2 horas a 0°. Después de agregar hielo se deja reposar la mezcla durante 15 minutos a 20°, se extrae con éster acético, los extractos éster acéticos reunidos se lavan con ácido clorhídrico 2-n y
10. agua, se secan y se filtran a través de una columna de 30 g de óxido de aluminio de la actividad II y se lava ulteriormente con éster acético. El residuo del filtrado evaporado se recristaliza en acetona-isopropiléter, obteniéndose el 21-valerato de la 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-16 α -metil-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (2,9 -dicloro-parametason-21-valerato), que funde a 188-191°.
- 15.

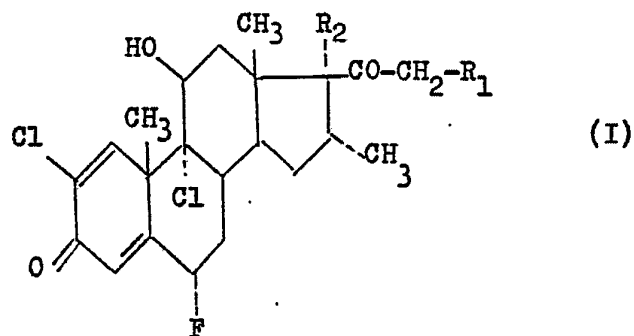
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de halógenopregna-
dienes, concretamente de compuestos de 2,9 α -dicloro-6 α -flúor-
16 α -metil-11 β ,17,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona
de fórmula:

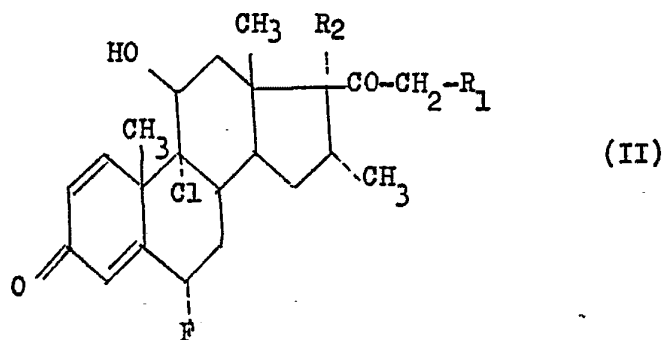
5.



10.

donde R₁ y R₂, cada uno, significa un grupo hidroxilo libre o es-
terificado y R₁ y R₂ juntos también pueden significar un grupo
17,21-diéster cíclico, caracterizado porque se clorea el en-
lace doble 1,2 de un compuesto de fórmula:

15.



20.

donde R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la fórmula
(I), en caso dado bajo protección intermediaria del grupo
11-hidroxi, y del compuesto 1,2-dicloro obtenido se disocia
ácido clorhídrico, y/o, si se desea, en los compuestos de
fórmula (I), donde como mínimo uno de los grupos R₁ y R₂ está

25.

30.

esterificado, como mínimo un grupo hidroxilo esterificado se trans-

- forma en un grupo hidroxilo libre, o en los compuestos de fórmula (I), donde como mínimo uno de los grupos R_1 y R_2 representa un grupo hidroxilo libre, en caso dado bajo protección intermedia del grupo 11-hidroxilo, se esterifica como mínimo un grupo hidroxilo libre, y/o, si se desea, hemiesteres de ácidos carboxílicos o de ácidos inorgánicos polibásicos se transforman en sus sales metálicas o sales con bases orgánicas.
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de partida se trata en un disolvente orgánico inerte con cloro elemental.
10. 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como disolvente orgánico inerte se emplea un éter alifático inferior o cíclico, un hidrocarburo halogenado alifático inferior o un ácido carboxílico alifático inferior o mezclas de los mismos.
15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque una solución del producto de partida en dioxano se trata con una solución de cloro en ácido propiónico.
20. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura baja y en la oscuridad.
25. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de partida se trata con una mezcla de dos compuestos, de los cuales uno cede cloro negativo y el otro cloro positivo.
30. 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se emplea una amida o imida de ácido carboxílico clorada en presencia de hidrógeno clorado o de un cloruro de metal alcalino.
- 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

6 y 7, caracterizado porque la reacción se efectúa en uno de los disolventes mencionados en las reivindicaciones 3-4.

5. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque antes de la adición del cloruro en el enlace doble 1,2 se protege el grupo 11β -hidroxi por esterificación con ácido trifluoracético.

10. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque de los 1,2-dicloroesteroides obtenidos por la adición de cloro mediante tratamiento con un agente básico se disocia hidrógeno clorado.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se emplean bases de nitrógeno orgánicas terciarias.

15. 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se emplea piridina o sus homólogos o una N,N-dialquilanilina.

20. 13.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque como medios básicos se emplean hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos o acetatos de metal alcalino o alcalinotérreo.

14.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque se emplea un acetato potásico o sódico en solución acuoso-alcohólica.

25. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 10-14, caracterizado porque antes o simultáneamente con la disociación de hidrógeno clorado un grupo 11β -trifluoracetoxi se transforma hidrolítica o solvolíticamente de nuevo en el grupo 11-hidroxi.

30. 16.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque para la hidrólisis se trata con hidróxicos,

carbonatos, bicarbonatos o acetatos de metal alcalino o alcali-
notérrico en solución acuosa, alcohólica o acuoso-alcohólica.

5. 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1-16, caracterizado porque los grupos hidroxil esterificados
en la posición 17 y/o 21 se transforman en grupos hidroxil li-
bres por saponificación alcalina.

10. 18.- Procedimiento según la reivindicación 17, ca-
racterizado porque como agente de saponificación alcalina se
emplea un carbonato o bicarbonato de metal alcalino en solu-
ción acuosa o acuoso-alcohólica.

19.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1-16, caracterizado porque un 17,21-diéster se trata para
la hidrólisis selectiva del grupo 21-éster bajo formación de
un 17-monoéster con un ácido fuerte en solución alcohólica.

15. 20.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1-16, caracterizado porque en un éster de ácido 17,21-orto-
carboxílico cíclico, para la hidrólisis selectiva del grupo
21-éster bajo formación de un 17-monoéster se saponifica con
un ácido débil.

20. 21.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1-16, caracterizado porque para la esterificación de los
compuestos obtenidos como mínimo con un grupo hidroxil libre
en la posición 17 y 21 se trata con un derivado funcional
reactivo de un ácido.

25. 22.- Procedimiento según la reivindicación 21, ca-
racterizado porque antes de la esterificación el grupo 11-hi-
droxil se protege por transformación en el grupo trifluorace-
toxi.

30. 23.- Procedimiento para la obtención de halogeno-
pregnadienos, tal y como queda sustancialmente descrito en

en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, - 2 MAR. 1978

CIBA-GEIGY AG.-

J. M. GONZÁLEZ AGUILO
P. M. FERNÁNDEZ J. SUAREZ