

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
2253/76	24 de febrero de 1.976	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C075//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDOS ANDROSTADIEN-17-CARBOXILICOS.

71 SOLICITANTE (ES)
CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

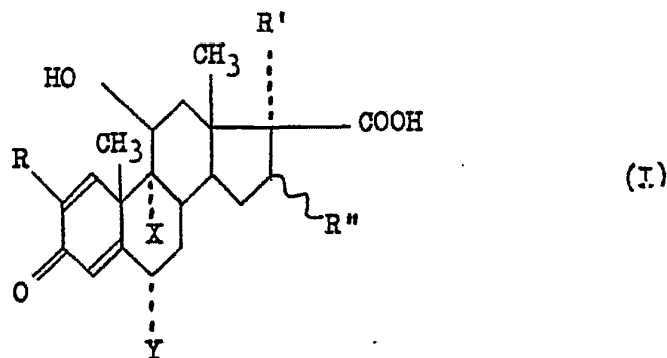
72 INVENTOR (ES)
Dr. Jaroslav Kalvoda.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

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

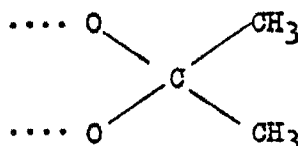
5



10

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

15



20

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

25

30

Los mencionados ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos se derivan de alcoholes insustituídos o sustituidos por halógeno, hidroxilo, alcoxi o aciloxi, de la serie alifática, aralifática o heterocíclica con 1 - 10 átomos de carbono, y son

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

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

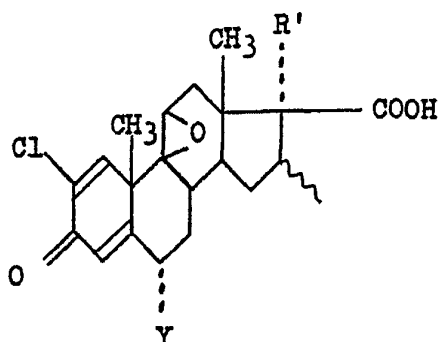
Los mencionados ésteres de los compuestos de fórmula (I) tienen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan especialmente un alto efecto antiinflamatorio, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en la rat, en el ensayo del granuloma de cuerpo extraño: en aplicación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

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

Los nuevos ésteres de ácido esteroide-17-carboxílico de la presente invención se pueden obtener en forma en sí conocida. Según el procedimiento de la invención se obtienen si un 17-éster de un ácido carboxílico de fórmula



5



(II)

10

donde R', R'' e Y tienen los mismos significados indicados en la fórmula (I), se trata con hidrógeno clorado o hidrógeno fluorado o un medio cededor de éstos, y si se desea, en los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos obtenidos, donde el resto hidrocarburo del grupo éster presenta sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi o aciloxi, estos grupos, en caso dado, se transforman entre sí.

15

20

Según la invención se deja reaccionar en forma en sí conocida sobre el grupo 9 β ,11 β -óxido en los ésteres de los ácidos 17-carboxílicos de fórmula (II), hidrógeno clorado o hidrógeno fluorado o aquellos medios, que sean capaces de adicionar estos hidrocarburos formalmente bajo formación de las correspondientes halógenohidrinas al epóxido. Aquí se puede trabajar en medio acuoso o en un disolvente orgánico inerte, tal como un alcohol o un éter, especialmente tetrahidrofurano o dioxano, pero también, por ejemplo, en éter etílico o éter isopropílico, un hidrocarburo, tal como cloruro metilénico o cloroformo, o una amida de ácido, tal como dimetilformamida. Como medios, que ceden hidrógeno clorado o bien fluorado, se pueden emplear las sales de estos ácidos con una base orgánica terciaria, por ejemplo, piridina. Un procedimiento especialmente favorable se describe en la patente US 3 211 758, des-

25

30

pués de lo cual el producto de partida se hace reaccionar con un producto de adición de hidrógeno fluorado a úrea.

En los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos obtenidos, que presentan en el componente alcohol, halógeno, hidroxí, alcoxi o aciloxi como sustituyentes, éstos se pueden transformar, en caso dado, en forma en sí conocida entre sí. Así se puede sustituir el grupo hidroxilo por cloro a través de un éster de ácido sulfónico, por ejemplo, el mesilato o tosilato, por reacción con cloruro de litio en acetona, dimetilformamida o en un alcohol. El grupo hidroxí se puede esterificar, sin embargo, también en forma en sí conocida con un ácido carboxílico, de manera que se obtiene el éster del ácido esteroide-17-carboxílico, donde el componente alcohol representa un hidrocarburo sustituido por un grupo aciloxi.

Los productos de partida necesarios para la realización de los procedimientos de arriba son nuevos y se pueden obtener en forma en sí conocida.

En especial se pueden obtener transformando el ácido carboxílico de fórmula (II) o una sal del mismo, o un derivado funcional del mismo transformable en un éster, en el éster del ácido carboxílico.

Para ello se hace reaccionar, por ejemplo, el ácido libre con un derivado funcional reactivo del alcohol correspondiente, tal como un haluro de alquilo, por ejemplo, un bromuro o cloruro de alquilo, o un sulfato de dialquilo, tal como sulfato dimetílico, en presencia de una base, tal como piridina o lejía sódica, o se hace reaccionar directamente con el alcohol bajo adición de un agente deshidratante, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o cloruro de zinc. Para la obtención del éster de alquilo sencillo, tal como por ejemplo,

el éster de metilo, se pueden hacer reaccionar en forma en sí conocida los ácidos con el diazoalcano correspondiente, por ejemplo, con diazometano, preferentemente en un éter y a temperaturas entre -5° y $+30^{\circ}$, o con la correspondiente O-alquil-N, N'-díciclohexil-iso-tioúrea, preferentemente en un medio aprótico y a temperaturas entre 25 y 100° .

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

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

Los ácidos esteroide-17-carboxílicos de fórmulas (I) ó (II), donde R' significa un grupo hidroxilo libre, y en los cuales R", además de los significados arriba indicados, también puede tener aquél de un grupo hidroxilo libre o esterificado, se pueden obtener, por ejemplo, por disociación de cadena lateral mediante ácido periódico de las correspondientes 21-hidroxi-pregna-1,4-dien-20-onas en forma en sí conocida. La disociación a los ácidos 17-carboxílicos en las 21-hidroxi-preg

na-1,4-dien-20-onas con los sustituyentes o bien enlaces dobles indicados para las fórmulas (I) ó (II) y donde R' significa un grupo hidroxil esterificado o acetalizado, por ejemplo, en aquellos que llevan un grupo 16 α ,17 α -acetónido, se logra también con bismutato de sodio, por ejemplo, en presencia de ácido acético. En los ácidos esteroide-17-carboxílicos, donde R' significa un grupo hidroxil libre, éste se puede, si se desea, esterificar en forma en sí conocida y en aquellos, donde el grupo R' está presente como grupo hidroxil protegido, se puede transformar, si se desea, éste en un grupo hidroxil libre. Por otra parte, en los ácidos esteroide-17-carboxílicos obtenidos, con un grupo hidroxil esterificado en la posición 16, se puede transformar, si se desea, en un grupo hidroxil libre.

Esta disociación de la cadena lateral 20,21-cetol al grupo ácido 17-carboxílico se efectúa especialmente en compuestos saturados en 9,11 que llevan un grupo 11 β -hidroxil y se introduce el doble enlace 9,11 ulteriormente mediante aplicación de reacciones conocidas. Entonces se desarrolla, en caso dado bajo protección intermediaria de los sustituyentes sensibles, a través de las 9 β ,11 β -bromohidrinas, el grupo 9 β ,11 β -epóxido.

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

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

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

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

La presente invención se refiere, además, a preparados farmacéuticos con un éster según la presente invención de un ácido androstadien- 17 -carboxílico de fórmula I o de fórmula V, o una sal de un compuesto de éstos con propiedades formadoras de sal como sustancia activa, así como a procedimientos para la obtención de tales preparados farmacéuticos.

Aquí entran, en primer lugar, en consideración los preparados farmacéuticos de aplicación topical, tales como cre

mas, unguentos, pastas, espumas, tinturas y soluciones, que contienen desde un 0,02 % hasta un 0,2 % de sustancia activa, además a los preparados para la administración oral, por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas, y para administración parenteral.

5 Las cremas son emulsiones de aceite-en-agua, que presentan más de un 50 % de agua. Como base oleaginosa se emplea, en primer lugar, alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol laurílico, cetílico o estearílico, ácidos grasos, por ejemplo, ácido palmitínico o ácido estearínico, ceras líquidas hasta sólidas, 10 por ejemplo, miristato isopropílico, cera de lana o cera de abejas, y/o hidrocarburos, por ejemplo, vaselina (Petrolatum) o aceite de parafina. Como emulsionantes entran en consideración las sustancias tensioactivas con propiedades principalmente hidrófilas, tales como los correspondientes emulsionantes no iónicos, por ejemplo, los ésteres de ácido graso de polialcoholes 15 o los productos de adición de óxido etilénico de los mismos, tales como ésteres de ácido graso poliglicerínico, ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitano (Tweens), además ésteres de ácido graso o de alcohol graso de polioxietileno, o los correspondientes emulsionantes iónicos, tales como sales de metal 20 alcalino de sulfatos de alcohol graso, por ejemplo, sulfato laurílico de sodio, sulfato acetílico de sodio o sulfato estearílico de sodio, que generalmente se emplean en presencia de alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcohol estearílico. 25 Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, los agentes que evitan el secado de las cremas, por ejemplo, polialcoholes, tales como glicerina, sorbita, propilenglicol y/o polietilenglicoles, además agentes de conservación, odorantes, etc.

Los unguentos son emulsiones de agua-en-aceite, que 30 contienen hasta un 70 %, preferentemente, sin embargo, desde un

20 hasta un 50 % de agua o de fase acuosa. Como fase grasa entran en consideración, en primer lugar, los hidrocarburos, por ejemplo, vaselina, aceite de parafina y/o parafinas duras, que para mejorar la capacidad ligadora de agua contienen prefe-
5 rentemente compuestos hidroxil adecuados, tales como alcoholes grasos o ésteres de los mismos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcoholes de cera de lana, por ejemplo, cera de lana. Los emulsionantes son sustancias lipófilas correspondientes, tales como ésteres de ácido graso de sorbitano (Spans), por ejemplo,
10 oleato de sorbitano y/o isocostearato de sorbitano. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, agentes retenedores de la humedad, tales como polialcoholes, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sorbita y/o polietilenglicol, así como agentes de conservación, odorantes, etc.

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

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

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

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

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

antes del emulsionado en una de las dos fases; al administrar la suspensión, ésta se mezcla después del emulsionado con una parte de la base y después se agrega el resto de la formulación.

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

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

20 La presente invención se refiere asimismo a la aplicación de los nuevos ésteres de los ácidos carboxílicos de fórmula (I) o bien (II) y de las sales de tales compuestos con propiedades formadoras de sal, preferentemente para el tratamiento de inflamaciones, en primer lugar, como glucocorticoides antiinflamatorios a emplear localmente, generalmente en forma de preparados farmacéuticos, especialmente en forma de preparados farmacéuticos de aplicación topical.

25 Los nuevos ésteres de los ácidos carboxílicos de las fórmulas (I) o bien (II) de la presente solicitud, se pueden 30 emplear también como aditivos a los piensos.

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

Ejemplo 1

5 En una solución de 1,5 g del éster metílico del ácido $9\beta, 11\beta$ -epoxi- 6α -fluor- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carboxílico en 80 ml de cloroformo se introduce durante 30 minutos a 0° cloruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla se deja reposar otros 30 minutos a 0° , y se diluye con cloroformo, se lava con disolución de bicarbonato sódico saturada helada, se seca y se evapora en vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía sobre 10 50 veces su cantidad de gel de sílice bajo empleo de tolueno-éster acético 80:20 como medio de elución y proporciona tras 15 cristalización a partir de cloruro de metilenoéter de éster metílico del ácido 9α -cloro- 6α -fluor- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carboxílico de p.f. $264-265^\circ$.

El producto de partida a aplicar en la reacción anterior se obtiene por ejemplo mediante adición de ácido sub-20 -brómico al éster metílico del ácido 6α -fluor- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4,9(11)-trien-17-carboxílico y tratamiento ulterior con acetato potásico en metanol. El compuesto insaturado por su parte obtenible por separación de 25 agua por medio de cloruro del ácido metanosulfónico/dióxido de azufre en dimetilformamida/colidina a partir del éster metílico del ácido 6α -fluor- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carboxílico, que funde a $210-212^\circ$ y que puede ser obtenido en forma en si conocida a 30 partir de prametason 17α -propionato mediante reducción con

bismutato de la cadena lateral y ulterior metilación.

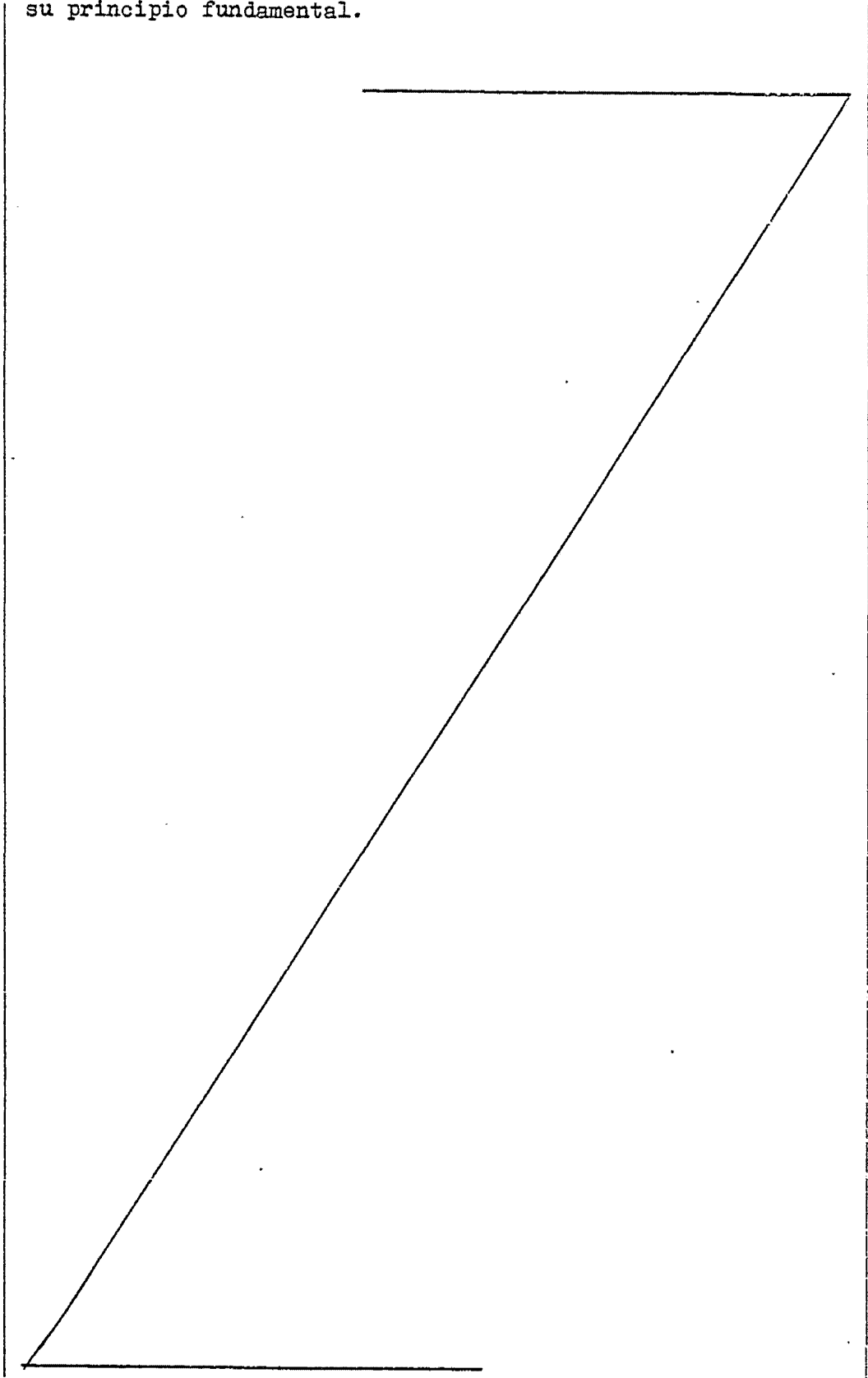
Ejemplo 2

Se rocían 800 mg del éster metílico del ácido 2-cloro-9 β , 11 β -epoxi-6 α -fluor-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-
5 -androsta-1,4-dien-17-carboxílico en un recipiente de material sintético con 15 ml de un complejo de ácido fluorhídrico/urea (1,325 : 1) y se agita durante 2 horas y media a 0°. La mezcla se vierte sobre 50 ml de solución de amoníaco concentrado con enfriamiento enérgico con hielo, se lleva a pH 5-6 con ácido
10 acético glacial, y a continuación se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan una después de la otra con lejía de sosa 1N helada y con disolución de cloruro sódico saturada, se seca y se evapora en vacío. La cromatografía del producto bruto obtenido sobre gel de sílice (50 veces la canti-
15 dad) con aplicación de tolueno-acetato de etilo 80:20 como medio de elución y ulterior cristalización de la fracción unitaria a partir de cloruro de metileno-éter suministra el éster metílico del ácido 2-cloro-6 α -9 α -difluor-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico
20 puro que funde a 254-256°.

El material de partida se obtiene en forma en si conocida mediante cloración con cloro en ácido propiónico del éster metílico del ácido 6-fluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carboxílico descrito en el
25 ejemplo 1 y ulterior eliminación de agua y epoxidación del compuesto insaturado.

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
30

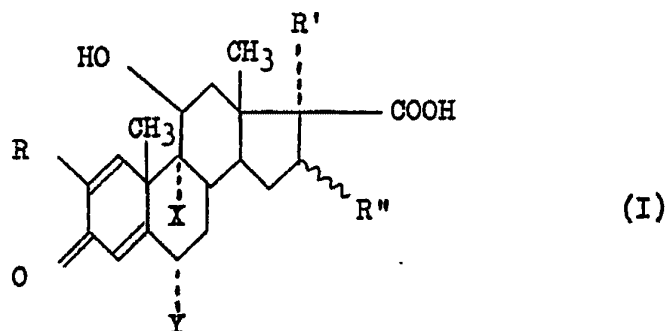
su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

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

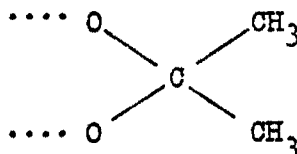
5



10

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

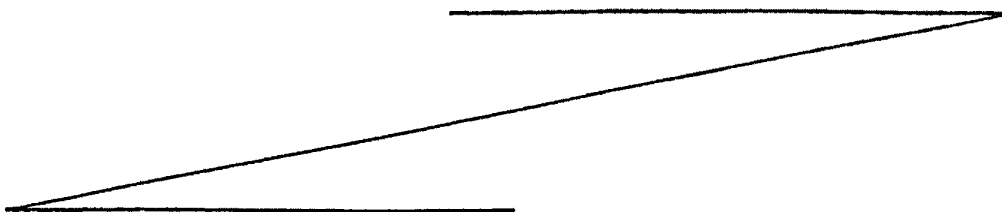
15

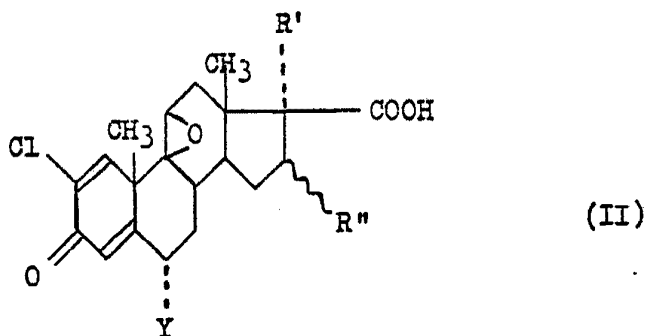


20

R = H ó Cl y X e Y, en cada caso, significan hidrógeno, cloro o flúor, bajo la condición de que como mínimo uno de estos sustituyentes sea uno de estos halógenos cuando R = Cl e Y = Cl ó F y X = H ó Cl, cuando R = H y de que el grupo de éster de ácido androstadien-17-carboxílico no presente más de 11 átomos de carbono, caracterizado porque un 17-éster de un ácido carboxílico de fórmula:

25





10 donde R, R', R'' e Y tienen los mismos significados indicados para la fórmula (I), se tratan con hidrógeno clorado o hidrógeno fluorado o medios cedeores de éstos y, si se desea, en los ésteres obtenidos de los ácidos esteroide-17-carboxílicos, donde el resto hidrocarburo del grupo éster presenta sustituyentes de halógeno, hidroxí, alcoxi o aciloxi, estos grupos, en caso dado, se transforman entre sí.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los productos de partida se tratan con hidrógeno clorado o hidrógeno fluorado en un disolvente orgánico, en caso dado en presencia de agua.

20 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los productos de partida se tratan con un producto de adición de hidrógeno fluorado y úrea.

25 4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque 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 un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

30 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1ª, donde los ésteres de los ácidos esteroi-

de-17-carboxílicos se derivan de alcoholes insustituídos o sustituidos por halógeno, hidroxí, alcoxi o aciloxi.

5 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1ª, donde los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos se derivan de alcoholes alifáticos inferiores con 1 - 5 átomos de carbono.

10 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1ª, donde los ésteres de los ácidos esteroide-17-carboxílicos se derivan de alcoholes divalentes o trivalentes o de halogenohidrinas.

15 8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se preparan los compuestos según la reivindicación 1ª, donde un grupo hidroxí R' esterificado es el grupo formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi, trimetilacetoxi, dietilacetoxi o el grupo caproniloxi.

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

25 10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se prepara el éster de metilo del ácido 2,9 α -dicloro-6 α -fluor-11 β -hidroxí-17 α -propioniloxi-16 α -metil-3,20-dioxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico.

30 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se prepara el éster de metilo del ácido 9 α -cloro-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihidroxí-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carboxílico-17-propionato.

