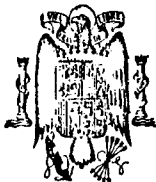


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presentación y según el contenido de la memoria adjunta.

11	NUMERO	12	AI
21	468107		
22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

A1 468.107.790701 C07J 5/00

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	21 12 862.7		21 marzo 1977		ALEMANIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07J//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparación de derivados de la 9-fluoroprednisolona"

71	SOLICITANTE (ES)
	Chemring Aktiengesellschaft

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1 <u>Carlin</u> 65, <u>Müllerstrasse</u> 170-178 y <u>4619 Bergkamen</u> , Waldstrasse 14, (Alemania)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Klaus Ammen, Dr. Henry Laurent, Dr. Helmut Hofmeister, Prof. Rudolf Wierbert, Dr. Hans Wendt y Dr. Joachim-Friedrich Kapp.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	Carlos Fernández Candelas

POOR QUALITY

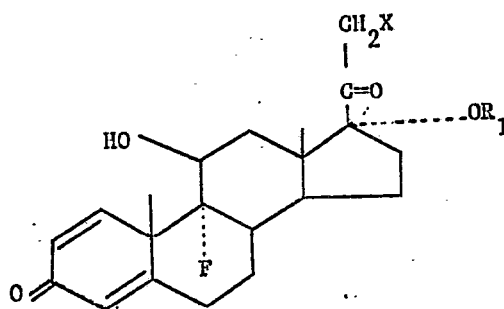
- 1 -

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-fluoroprednisolona, para preparados farmacéuticos, que contienen estas sustancias activas.

La 9-fluoroprednisolona ($=9\alpha$ -fluoro- 11β , 17α , 21 -trihidroxi-
5 1,4-pregnadien-3,20-diona) es conocida desde hace largo 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, dado -- que tiene efectos sistémicos muy intensos.

10 Se ha encontrado ahora que derivados, hasta ahora desconocidos, de la 9-fluoroprednisolona son sólo débilmente activos por -- vía sistémica, pero en el caso de administración por vía tópica -- se ven sorprendentemente una intensa actividad antiinflamatoria, que --
(la mayor parte de las veces supera a la de los corticoides usuales --
15 en el comercio, más activos.

Los nuevos derivados de la 9-fluoroprednisolona preparados por el procedimiento reivindicado están caracterizados por la fórmula general I



R_1 significa un grupo alcanilo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzilo y

X significa un átomo de fluor, un átomo de cloro o un grupo alcanilo oxi con 3 a 8 átomos de carbono.

5 Como un grupo alcanilo R_1 que contiene 1 a 8 átomos de carbono y un grupo alcanilo oxi X que contiene 3 a 8 átomos de carbono debe entenderse un grupo, que se deriva de un ácido carboxílico de cadena recta o ramificada, de cadena abierta o cíclico, tal como por ejemplo ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido iso-
10 valérico, ácido trimetilacético, ácido caproico, ácido ter-butilacético, ácido ciclopentilcarboxílico, ácido ciclohexilcarboxílico o ácido caprílico, o eventualmente el ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico.

15 Grupos alcanilo R_1 y grupos alcanilo oxi X especialmente preferidos son los que se derivan de un ácido alcanocarboxílico que contiene hasta 6 átomos de carbono.

Derivados de 9-fluoroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un átomo de cloro son, por ejemplo:
20 la 17α -acetoxi-21-cloro- 9α -fluoro- 11β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;
la 21-cloro- 9α -fluoro- 11β -hidroxi- 17α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;
la 17α -butiriloxi-21-cloro- 9α -fluoro- 11β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;
25 la 21-cloro- 9α -fluoro- 11β -hidroxi- 17α -isobutiloxi-1,4-pregnadien-

3,20-diona;

la 21-cloro-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona y

5 la 17 α -benzoiloxi-21-cloro-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Derivados de 9,21-difluoroprednisolona de la fórmula general I son, por ejemplo:

la 17 α -acetoxi-9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

10 la 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -butiriloxi-9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona; o

la 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-17 α -isobutililoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

15 Derivados de 9-fluoroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un grupo alcanoiloxi son preferiblemente aquellos en los que los radicales R₁ y X poseen en conjunto 5

14 átomos de carbono. Tales derivados de fluoroprednisolona son, por ejemplo:

20 la 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

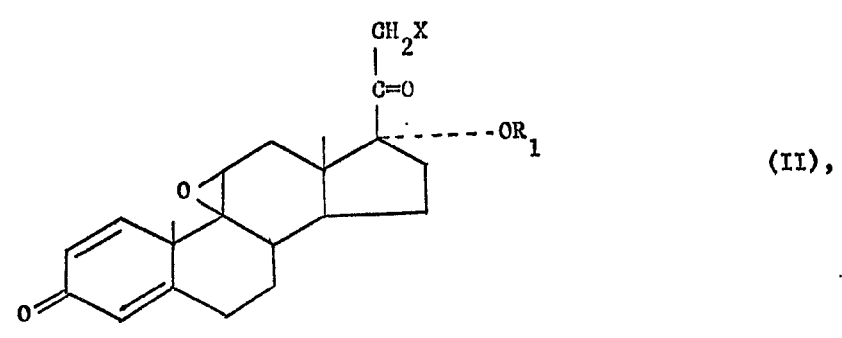
la 17 α -acetoxi-21-butiriloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

25 la 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-isobutililoxi-1,4-pregnadien-3,20 diona;

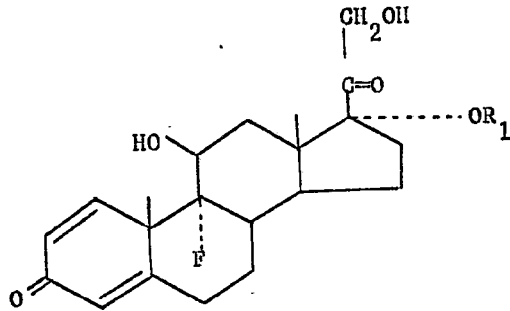
- 1a 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;
- 1a 21-butiloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;
- 5 1a 17 α -benzoi-oxi-21-butiloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;
- 1a 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17,21-diisobutiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona; y
- 1a 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α ,21-divaleriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.
- 10

Los nuevos derivados de 9-fluoroprednisolona pueden ser preparados de acuerdo con un procedimiento, que está caracterizado porque de manera en sí conocida

- a) se abre con fluoruro de hidrógeno el anillo epóxido de un compuesto de la fórmula general II
- 15

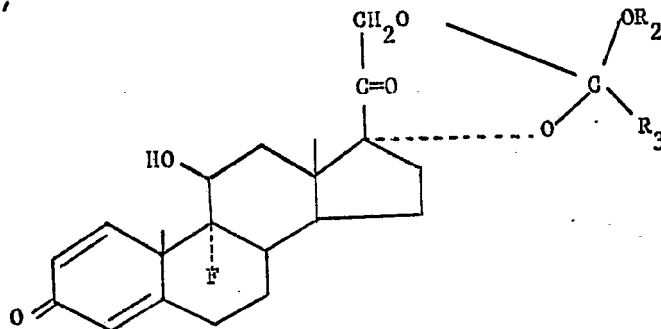


- b) se halogena o esterifica en posición 21 un derivado de 9-fluorado de la fórmula general III



en donde R_1 posee los significados arriba mencionados o

c) para la preparación de derivados de 9-fluoroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un átomo de fluor o cloro, se desdobla con halogenuro de trimetilsililo o halogenuro de trifenilmetilo un ortoéster de la fórmula general IV



en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo o un grupo cicloalcoholo con hasta 7 átomos de carbono o un grupo fenilo y R_2 representa un grupo alcoholo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

El procedimiento de acuerdo con el invento según las va-

riantes de procedimiento a) y b) puede ser realizado 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 estos procedimientos son preparados en las condiciones descritas en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.152.154 y en las memorias de publicación alemanas 23 40 591 y 20 55 221.

El procedimiento según el invento, de acuerdo con la variante de procedimiento a) se lleva a cabo también en condiciones en sí conocidas, preferiblemente haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula III en un disolvente inerte que contiene fluoruro de hidrógeno. Disolventes inertes apropiados son, por ejemplo, éteres (dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, piridina, etc.) o hidrocarburos clorados (cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetano, etc.).

El procedimiento según el invento de acuerdo con la variante de procedimiento b), es realizado también en condiciones en sí conocidas.

Así, por ejemplo, pueden esterificarse los hidroxiesteroides con cloruros de acilo o anhídridos de acilo en presencia de ácidos, tales como por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido para-tolueno sulfónico, ácido trifluoroacético o en presencia de bases, tales como carbonato de potasio, piridina, colidina o para-dimetilaminopiridina.

Un método preferido para la obtención de los compuestos de la fórmula general III consiste en esterificar el grupo 21-hidroxi

con un ácido sulfónico, preferiblemente con ácido metanosulfónico o ácido para-toluenosulfónico y a continuación intercambiar los grupos de ácido sulfónico por cloro. La esterificación del grupo 21-hidroxi se efectúa, por ejemplo, haciendo actuar un cloruro de ácido sulfónico en presencia de una base orgánica, tal como piridina o en presencia de un álcali acuoso sobre los compuestos de la fórmula general - III. El intercambio del grupo ácido sulfónico por un átomo de cloro se efectúa, preferiblemente, haciendo reaccionar los 21-ésteres de ácido sulfónico con un cloruro de metal alcalino, tal como por ejemplo cloruro de litio en presencia de un disolvente polar, tal como por ejemplo dimetilformamida.

El procedimiento según el invento de acuerdo con la variante de procedimiento b) es realizado también en condiciones en sí conocidas.

El desdoblamiento de los ortoésteres de la fórmula general IV con fluoruro de trimetilsililo, cloruro de trimetilsililo o cloruro de trifenilmetilo se efectúa preferiblemente en un disolvente inerte, tal como un disolvente aprótico dipolar (dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, hexametiltriamida de ácido fósfórico, etc.), un éter (dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, etc.), un hidrocarburo clorado (cloruro de metileno, cloroformo, tetracloroetano, etc.), un hidrocarburo (benceno, tolueno, ciclohexano, etc.) o una mezcla de estos disolventes.

Los compuestos de partida para el procedimiento de acuerdo

con el invento pueden ser preparados por consiguiente de manera sencilla y con elevados rendimientos a partir de prednisolona, la cual a su vez puede ser sintetizada con relativa sencillez a partir de diosgenina. Esto tiene la consecuencia de que los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados con un gasto relativamente pequeño, con un rendimiento global de aproximadamente 15 % a partir de diosgenina. Frente a ello, las síntesis de los corticoides altamente activos conocidos, a partir de diosgenina son esencialmente más costosas y los rendimientos globales logrados son significativamente menores (alrededor de 0,5 a 5 %). Esto no carece de importancia a la vista de las crecientes dificultades, de adquirir en cantidad suficiente productos de partida apropiados para la síntesis de corticoides y en atención a los elevados costos de sustancias activas, con los que están gravadas las especialidades medicamentosas que contienen corticoides.

Los compuestos de acuerdo con el invento, tal como ya se mencionó, poseen en el caso de administración por vía tópica una intensa actividad antiinflamatoria, pero sólo son debilmente activos en el caso de administración por vía sistémica.

La actividad antiinflamatoria fue determinada del siguiente modo:

Sobre la piel humana se generó del siguiente modo una hipermia.

Sobre la espalda de personas de experimentación masculinas y femeninas voluntarias se descompuso el estrato córneo por 20 apli-

caciones y arranques sucesivos de una cinta Tesafim de 2 cm de anchura y por consiguiente se generó una pronunciada hiperemia.

5 Sobre sectores caracterizados de 4 cm² de tamaño dentro de la zona desnudada se aplicaron alrededor de 50 mg de los preparados de pomada.

Con el fin de obtener valores de partida comparables se utilizaron índices relativos, dado que el color de la piel tratada, igual que también el enrojecimiento de la zona hiperémica, es diferente para cada individuo.

10 El índice de color de la piel no tratada fue establecido como 100, y el de la piel desnudada como 0.

El índice de color cutáneo de la piel que se encontraba en estado de vasoconstricción (100) se determinó mediante una formación de proporción.

15 Correspondientemente se evaluaron entre 0 y 100 vasoconstricciones de grado pequeño, medio y alto.

En la siguiente tabla se exponen los valores medios que proceden de investigaciones de las diferentes personas de experimentación y de diferentes regiones de la espalda.

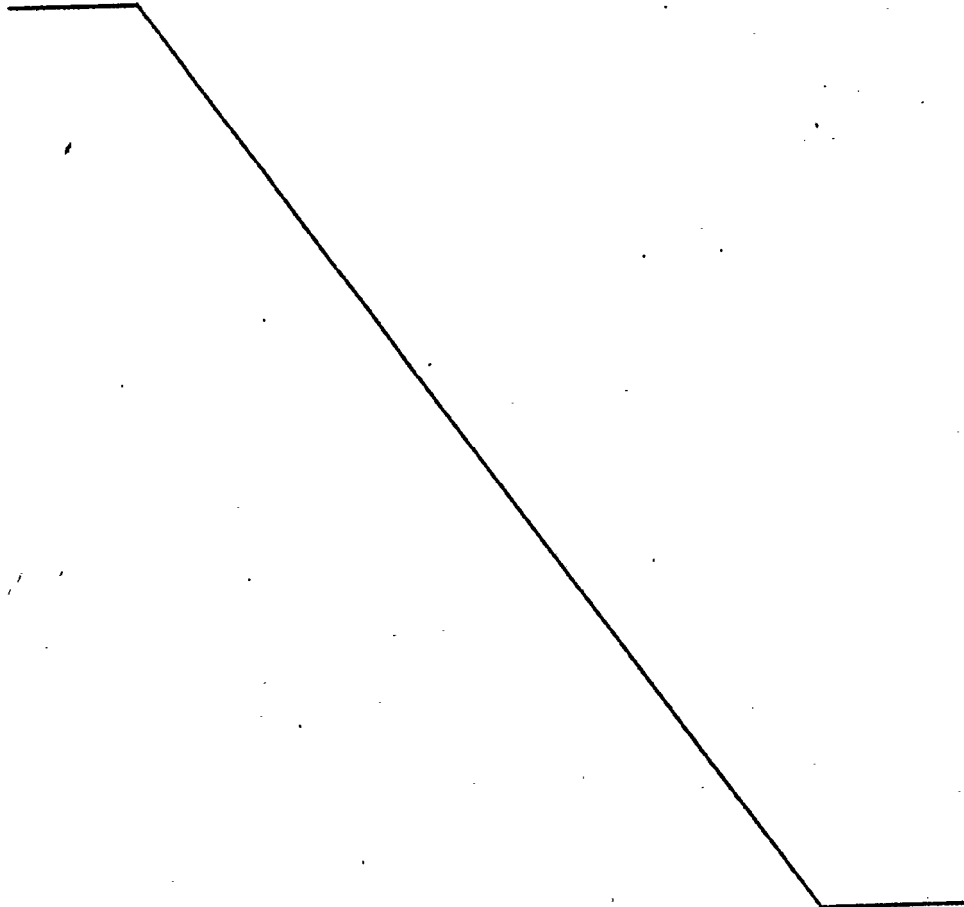
20 La actividad sistémica de los compuestos fue determinada con ayuda del ensayo de edema por coadyuvante del siguiente modo:

25 A ratas SPF con un peso de 130 a 150 g, con el fin de generar un foco de inflamación, se les inyectaron en las patas traseras derechas 0,1 ml de una suspensión al 0,5 % de *Mycobacterium butyricum* (que puede adquirirse de la firma americana Difko). Antes de la

inyección se mide el volumen de las patas de las ratas. 24 horas después de la inyección se mide nuevamente el volumen de las patas para determinar el grado del edema. A continuación se aplican a las ratas por vía oral diferentes cantidades de la sustancia de ensayo. Tras -
5 otras 24 horas se determina de nuevo el volumen de las patas.

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.

Los resultados contenidos en los ensayos mencionados se -
10 exponen en la siguiente tabla:



Ensayo de vasoconstricción

Ensayo de edema por coad
yuvante DA 50

Resultados después de
8 horas

Sustancia

Nº

Nº	Sustancia	Concentración			Resultados después de			0,04 mg/kg
		%	4 horas	8 horas	4 horas	8 horas	3,8 mg/kg	
I	6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (=valerato de difluorcortolona)	0,1 %	58	68			0,04 mg/kg	
		0,001 %	54	66				
		0,00001 %	32	36				
II	21-acetoxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (DOS 20 55 221)	0,1 %	55	66			3,8 mg/kg	
		0,001 %	52	63				
		0,00001 %	31	42				
III	17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-hexanoiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1 %	67	78			7,7 mg/kg	
		0,001 %	60	74				
		0,00001 %	23	36				
IV	17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1 %	57	74			7,0 mg/kg	
		0,001 %	57	68				
		0,00001 %	33	42				

Ensayo de vasoconstricción

Concentración Resultados después de Ensayo de edema por coad-

% 4 horas 8 horas yuvante DE⁵⁰

Nº	Sustancia	Concentración %	Resultados después de 4 horas	Resultados después de 8 horas	Ensayo de edema por coadyuvante DE ⁵⁰
V	9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α ,21-dipropioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1 % 0,001 % 0,00001 %	65 58 39	83 76 47	5,0 mg/kg
VI	21-butiriloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1 % 0,001 % 0,00001 %	62 58 43	83 76 47	5,7 mg/kg
VII	9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1 % 0,001 % 0,00001 %	60 57 40	75 76 43	6,0 mg/kg
VIII	17 α -benzoi-loxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1 % 0,001 % 0,00001 %	62 59 40	78 70 43	10 mg/kg
IX	17 α -benzoi-loxi-21-butiriloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1 % 0,001 % 0,00001 %	68 67 51	82 80 58	10 mg/kg
X	17 α -benzoi-loxi-21-cloro-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,1 % 0,001 % 0,00001 %	60 56 43	72 64 45	10 mg/kg

Se llega a resultados análogos si se determina la actividad sistémica de los derivados de 9-fluoroprednisolona de acuerdo con el invento con ayuda del conocido ensayo de timólisis o del conocido ensayo de retención de sodio y potasio.

5 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, Pruritis vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, psoriasis, Lichen ru
10 ber planus et verrucosus y enfermedades cutáneas similares.

La preparación de las especialidades medicamentosas se efectuá 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
15 medicamentos así formulados 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 también bien
20 apropiados, eventualmente en combinación con las sustancias excipientes y sustancias auxiliares usuales, 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.

25 Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

I Síntesis

Ejemplo 1.

a) 500 g de tosilato de piridina, concentrado dos veces con benceno en vacío hasta sequedad, se mezclan en 500 ml de benceno y 40 ml de N,N-dimetilformamida con 5 g de 9 α -fluoro-prednisolona. A una temperatura del baño de 130 $^{\circ}$ C se separan por destilación 50 ml de disolvente y se agregan 6 ml de ortoéster trietílico de ácido acético. En el espacio de 2,5 horas se separa por destilación el benceno restante y tras adición de 2,4 ml de piridina se concentra en vacío. Se aíslan 17 α , 21-(1-etoxietilidendioxi)-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como mezcla de epímeros, oleosa y de color amarillo.

b) Una solución del aceite así obtenido en 150 ml de metanol es puesta a reflujo a 90 $^{\circ}$ C durante 1 hora con una mezcla de 54 ml de ácido acético 0,1 N y 6 ml de solución acuosa 0,1 N de acetato de sodio. Se concentra hasta sequedad, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos son lavados con agua, secados y concentrados por evaporación en vacío. Rendimiento: 9 g de 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en calidad de espuma.

c) Se agitan 3,0 g de 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 17 ml de piridina y 8 ml de anhídrido de ácido propiónico, durante 1,5 horas, a la temperatura ambiente. Después de la precipitación con hielo/agua se separa por filtración, se recoge el residuo en cloruro de metileno y después del lavado y

secado se concentra por evaporación sobre sulfato de sodio. Se aislan 4,9 g, que son cromatografiados sobre 450 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15 % de acetona). Rendimiento: 2,96 g de 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 219 $^{\circ}$ C. $n_D^{25} = + 81^{\circ}$ (piridina). UV : $\Sigma_{239} = 15.100$ (metanol).

Ejemplo 2

4,5 g de 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son agitados a la temperatura ambiente durante la noche en 50 ml de piridina y 25 ml de anhídrido de ácido butírico. El producto de reacción es precipitado con hielo/agua, separado por filtración y disuelto en cloruro de metileno. La solución es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El residuo es cromatografiado sobre 700 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 3,6 g de 17 α -acetoxi-21-butiloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 218 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 3

1,0 g de 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar, análogamente al Ejemplo 2, con 6 ml de anhídrido de ácido valérico en lugar de anhídrido de ácido butírico en 10 ml de piridina. Rendimiento: 680 mg de 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 213 $^{\circ}$ C.

25 Ejemplo 4

Se agitan a la temperatura ambiente durante 1,5 horas 3,0 g de 17α -acetoxi- 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona - en 30 ml de piridina con 15 ml de anhídrido de ácido caproico. El - tratamiento se efectúa análogamente al Ejemplo 2. El producto bruto
5 es purificado sobre 450 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 % de acetona). Se aislan 2,36 g de - 17α -acetoxi- 9α -fluoro-21-hexanoiloxi- 11β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 222°C . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +82^{\circ}$ (piridina). UV : $\epsilon_{239} = 15.500$ (metanol).

10 Ejemplo 5

3,0 g de 17α -acetoxi- 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi-1,4-pregna- dien-3,20-diona son agitados a la temperatura ambiente durante 48 ho- ras con 15 ml de anhídrido de ácido trimetilacético en 30 ml de piri- dina. El producto bruto es aislado, tal como se describe en el Ejem-
15 plo 2, y es cromatografiado sobre 700 g de gel de sílice con un gra- diente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 % de acetona). Rendi- miento: 2,06 g de 17α -acetoxi- 9α -fluoro- 11β -hidroxi-21-trimetil-ace- toxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 227°C . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +79^{\circ}$ (piridina) . UV : $\epsilon_{239} = 15.500$ (metanol).

20 Ejemplo 6

5,0 g de 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi- 17α -propioniloxi-1,4- pregnadien-3,20-diona, preparada a partir de 9α -fluoro-prednisolona con ortoéster trietilico de ácido propiónico en lugar de con ortoés- ter trietilico de ácido acético, son agitados a la temperatura am-
25 biente durante 2 horas en 50 ml de piridina con 25 ml de anhídrido

de ácido propionico. El tratamiento se efectua como se describe en el
Ejemplo 2. 4,8 g de producto bruto son purificados sobre 450 g de gel
de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 %),
Rendimiento: 4,62 g de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α ,21-dipropioniloxi-
5 1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 191 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25} = +51^{\circ}$ -
(cloroformo). UV : $\epsilon_{239} = 15.700$ (metanol).

Ejemplo 7

5,0 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-
pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con anhídrido de ácido -
10 butírico análogamente al Ejemplo 2. El producto bruto es cromatogra-
fiado sobre 450 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de me-
tileno-acetona (0 - 12 % de acetona). Se aislan 4,93 g de 21-butiri-
loxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-dio-
na. Punto de fusión 179 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25} = +51^{\circ}$ (cloroformo). UV : $\epsilon_{239} =$
15 15.700 (metanol).

Ejemplo 8

Se hacen reaccionar 5 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -
propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, análogamente al Ejemplo 2, -
con anhídrido de ácido valérico en lugar de con anhídrido de ácido -
20 butírico. El tratamiento se efectua también tal como se describe en
el Ejemplo 2. El producto bruto es purificado sobre 750 g de gel de
sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de
acetona). Rendimiento: 5,03 g de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioni-
loxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 190 $^{\circ}$ C
25 $[\alpha]_D^{25} = +54^{\circ}$ (cloroformo). UV: $\epsilon_{239} = 15.800$ (metanol).

Ejemplo 9

Se hacen reaccionar 5,0 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, análogamente al Ejemplo 2, con anhídrido de ácido caproico en lugar de con anhídrido de ácido butírico. El producto bruto, de 5,8 g, es purificado sobre 700 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 % de acetona). Se aíslan 4,32 g de 9 α -fluoro-21-hexanoiloxi-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 208 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25} = +52^{\circ}$ (cloroformo). UV : $\epsilon_{239} = 15.900$ (metanol).

10 Ejemplo 10

5,0 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, análogamente al Ejemplo 2, con anhídrido de ácido trimetilacético en lugar de con anhídrido de ácido butírico. 5,9 g de producto bruto son cromatografiados sobre 450 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 % de acetona). Rendimiento : 2,23 g de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 214 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25} = +53^{\circ}$ (cloroformo). UV : $\epsilon_{239} = 15.700$ (metanol).

20 Ejemplo 11

25 g de 9 α -fluoro-prednisolona son agitados a la temperatura ambiente durante la noche en 250 ml de piridina y 125 ml de anhídrido de ácido butírico. Después de la precipitación con hielo/agua se separa por filtración y el residuo se disuelve en cloruro de metileno. La solución es lavada en agua, secada sobre sulfato de sodio y

concentrada en vacío. El residuo es cromatografiado sobre 2,5 kg de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 23,1 g de 21-butiriloxi-9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

5 b) A una suspensión de 24 g de yoduro de cobre monovalente en 480 ml de tetrahidrofurano seco se añaden gota a gota a 0 $^{\circ}$ C bajo argón 100 ml de una solución al 5 % de metil-litio en éter. La mezcla amarilla es enfriada a -30 $^{\circ}$ C y se añade una solución de 22,3 g de 21-butiriloxi-9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 10 400 ml de tetrahidrofurano seco. Se agita durante 3 - 4 horas a esta temperatura. El reactivo en exceso es destruido con una solución acuosa de cloruro de amonio. Después de la extracción con cloruro de metileno se lava la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Rendimiento: 20,3 g de 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. 15

c) 2,0 g de 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con anhídrido de ácido propiónico, tratados y purificados análogamente al Ejemplo 1c. Se aíslan 1,4 g de 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 146 $^{\circ}$ C. 20

Ejemplo 12

1,5 g de 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-11 β , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar, análogamente al Ejemplo 2, con anhídrido de ácido valérico en lugar de anhídrido de ácido butírico, para formar 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-valeril- 25

oxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 220°C.

Ejemplo 13

1,4 g de 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-
pregnadien-3,20-diona son agitados a la temperatura ambiente durante
5 la noche en 15 ml de piridina y 10 ml de anhídrido de ácido enántico.
A continuación se incorpora con agitación en hielo/agua y se extrae
con cloruro de metileno. El extracto es lavado con agua, secado so-
bre sulfato de sodio y concentrado por evaporación en vacío. En el -
residuo se elimina mediante destilación con vapor de agua el ácido -
10 enántico en exceso. El producto bruto es cromatografiado sobre 250 g
de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 -
12 % de acetona). Se aíslan 790 mg de 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-21-
heptanoiloxi-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 14

15 4,5 g de 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-preg
nadien-3,20-diona son hechos reaccionar, análogamente al Ejemplo 2,
pero con anhídrido de ácido isobutírico en lugar de con anhídrido de
ácido butírico. El producto bruto es purificado sobre 700 g de gel -
de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 %
20 de acetona). Rendimiento: 2,1 g de 17 α -butiriloxi-9 α -fluoro-11 β -hi-
droxi-21-isobutiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 15

a) 3 g de 9 α -fluoprednisolona son agitados a la temperatura
ambiente durante la noche en 30 ml de piridina y 15 ml de anhídrido
25 de ácido valérico. A continuación se incorpora con agitación en hie-

lo/agua y se extrae con cloruro de metileno. El extracto es lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y concentrado por evaporación en vacío. A partir del residuo se elimina el ácido valérico en exceso mediante destilación con vapor de agua. El producto bruto es cromatografiado sobre 300 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 2,87 g de

5 9α -fluoro- 11β , 17α -dihidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.
b) 2 g de 9α -fluoro- 11β , 17α -dihidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son sometidos a transposición, análogamente al
10 Ejemplo 11b, con dimetilcuprato de litio para formar 1,86 g de 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi- 17α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) 1,8 g de 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi- 17α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se hacen reaccionar, análogamente al Ejemplo 2, pero con anhídrido de ácido propiónico en lugar de con anhídrido de
15 ácido butírico para formar 920 mg de 9α -fluoro- 11β -hidroxi-21-propioniloxi- 17α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 206°C.

Ejemplo 16

20 3,4 g de 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi- 17α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se tratan análogamente al Ejemplo 2 con anhídrido de ácido butírico y se tratan correspondientemente. Se aíslan 1,96 g de 21-butiloxi- 9α -fluoro- 11β -hidroxi- 17α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 234°C.

Ejemplo 17

25 La solución de 2,0 g de 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi- 17α -va-

leriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 20 ml de piridina es agitada a la temperatura ambiente durante 1,5 horas con 10 ml de anhídrido de ácido caproico. El producto de reacción es precipitado con hielo/ - agua, separado por filtración y disuelto en cloruro de metileno. La solución es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación en vacío. El residuo, 1,96 g de producto bruto, es cromatografiado sobre 200 g de gel de sílice con el gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 % de acetona). Rendimiento: 1,58 g de 9 α -fluoro-21-hexanoiloxi-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

10 Ejemplo 18

a) 12 g de 9 α -fluoroprednisolona son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 11a, pero con anhídrido de ácido isobutírico en lugar de con anhídrido de ácido butírico, para formar 10,4 g de 9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-21-isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

15 b) 10 g de 9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-21-isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son sometidos a transposición análogamente al Ejemplo 11b con dimetilcuprato de litio para formar 6,9 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

20 c) 2,1 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se hacen reaccionar, análogamente al Ejemplo 11c con anhídrido de ácido propiónico, para formar 1,3 g de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -isobutiriloxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 19

25 1,2 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-

pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con anhídrido de ácido butírico, tratados y cromatografiados, análogamente al Ejemplo 2. Se aíslan 670 mg de 21-butiriloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

5 Ejemplo 20

- a) 5,0 g de 9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son sometidos a transposición análogamente al Ejemplo 11b con dimetilcuprato de litio para formar 3,4 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.
- 10 b) 2,4 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 1c con anhídrido de ácido propiónico para formar 1,2 g de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-17 α -trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

15 Ejemplo 21

3,1 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, preparada análogamente a los Ejemplos 1a y 1b con ortoéster trietilico de ácido benzoico en lugar de con ortoéster trietilico de ácido acético a partir de 9 α -fluoroprednisolona, son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora en 30 ml de piridina y 15 ml de anhídrido de ácido propiónico. El tratamiento se efectúa análogamente al Ejemplo 1c. El producto bruto es purificado sobre 450 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 % de acetona). Rendimiento: 1,34 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Pun

25

to de fusión: 235°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ (piridina).

UV: $\epsilon_{234} = 28.800$ (metanol).

Ejemplo 22

3,0 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-
5 pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados análogamente
al Ejemplo 2 en 30 ml de piridina y 15 ml de anhídrido de ácido butí-
rico. Tras la purificación del producto bruto sobre 450 g de gel de
sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 %) se
aislan 1,9 g de 17 α -benzoiloxi-21-butiloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-
10 1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 218°C (con descomposición).
 $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$ (en piridina). UV: $\epsilon_{234} = 28.900$ (metanol).

Ejemplo 23

2,8 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-
15 pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados análogamente
al Ejemplo 2, pero con anhídrido de ácido valérico en lugar de con
anhídrido de ácido butírico. El producto bruto es purificado sobre
450 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-aceto-
na (0 - 12 % de acetona). Se obtienen 1,81 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -
fluoro-11 β -hidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de
20 fusión: 208°C. $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ (piridina). UV: $\epsilon_{234} = 29.000$ (metanol).

Ejemplo 24

2,1 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-
pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados análogamente
al Ejemplo 2, con anhídrido de ácido isobutírico en lugar de con an-
25 hídrido de ácido butírico. El producto bruto es cromatografiado so-

bre 200 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-12 % de acetona). Se obtienen 1,09 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-21-isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 25

5 1,8 g de 17 α -benzoiloxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-
pregnadien-3,20-diona se hacen reaccionar, análogamente al Ejemplo -
2, con anhídrido de ácido trimetilacético en lugar de con anhídrido
de ácido butírico, se trata correspondientemente y se cromatografía
tal como allí se describe. Se aíslan 720 mg de 17 α -benzoiloxi-9 α -
10 fluoro-11 β -hidroxi-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 26

Se agitan 10 ml de hexametiltriamida de ácido fosfórico a
0 $^{\circ}$ C con 1,3 ml de cloruro de tionilo durante 30 minutos. Después de
esto se agregan 800 mg de 17 α -acetoxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-
15 1,4-pregnadien-3,20-diona y se sigue agitando durante 5,5 horas a -
0 $^{\circ}$ C. Se vierte sobre hielo/agua, se extrae con acetato de etilo y -
los extractos se lavan a neutralidad con bicarbonato de sodio y -
agua. Se seca sobre sulfato de sodio y, tras concentrar en vacío, se
aíslan 1 g de producto bruto, que es purificado sobre 65 g de gel de
20 sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de
acetona). Rendimiento: 535 mg de 17 α -acetoxi-21-cloro-9 α -fluoro-11 β -
hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 265 $^{\circ}$ C (con des-
composición). $[\alpha]_D^{25} = +101^{\circ}$ (piridina). UV: $\epsilon_{239} = 15.800$ (meta-
nol).

25 Ejemplo 27

Se hacen reaccionar 1,2 g de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con cloruro de tionilo en hexametiltriamida de ácido fosfórico análogamente al Ejemplo 26. El producto bruto es cromatografiado sobre 150 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). -
5 Rendimiento: 860 mg de 21-cloro-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 229 $^{\circ}$ C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +98^{\circ}$ (piridina) UV : $\epsilon_{239} = 15.900$ (metanol).

Ejemplo 28

10 950 mg de 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se tratan análogamente al Ejemplo 26 con cloruro de tionilo en hexametiltriamida de ácido fosfórico. La purificación del producto bruto se efectúa sobre 120 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). -
15 Rendimiento: 520 mg de 21-cloro-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 216 $^{\circ}$ C.

Ejemplo 29

20 2,5 g de 17 α -benzoiiloxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se hacen reaccionar, análogamente al Ejemplo 26, y el producto bruto se purifica sobre 250 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 12 % de acetona). -
Rendimiento: 1,1 g de 17 α -benzoiiloxi-21-cloro-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 256 $^{\circ}$ C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +15^{\circ}$ (piridina). UV: $\epsilon_{234} = 28.600$ (metanol).

25 Ejemplo 30

- a) Una suspensión de 8,7 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona en 100 ml de dietilenglicoldimetiléter es agitada a 80°C durante 6,5 horas con 12 g de N,N-dimetilaminopiridina y 8,8 ml de anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción es diluida con cloruro de metileno y lavada con ácido clorhídrico 2 N. Tras la destilación con vapor de agua se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de sodio y tras la concentración por evaporación se aislan 7,9 g de 17 α -acetoxi-21-fluoro-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona.
- 10 b) 7,6 g de 17 α -acetoxi-21-fluoro-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona son disueltos en 76 ml de dioxano y mezclados con 7,2 g de N-bromosuccinimida. Tras añadir gota a gota 38 ml de ácido perclórico acuoso al 10 % se sigue agitando durante 30 minutos a la temperatura ambiente y la solución de reacción se añade a una solución de 15 3,5 g de hidrógeno sulfito de sodio en 350 ml de agua. Se filtra con succión el precipitado y tras el secado se obtienen 10 g de 17 α -acetoxi-9 α -bromo-21-fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.
- c) 10 g del producto bruto antedicho son puestos a reflujo a 20 110°C durante 2 horas en 600 ml de etanol con 14,0 g de acetato de potasio. La solución de reacción se concentra en vacío y se vierte sobre hielo/agua. El precipitado es separado por filtración y el producto bruto es purificado sobre 700 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 6 % de acetona). Rendimiento: 25 3,4 g de 17 α -acetoxi-9,11 β -epoxi-21-fluoro-1,4-pregnadien-3,20-diona.

d) 31 ml de una solución al 70 % de $(\text{HF})_n$ /piridina son enfriados a -60°C y mezclados con una solución de 3 g de 17α -acetoxi-9,11 β -epoxi-21-fluoro-1,4-pregnadien-3,20-diona en 3 ml de piridina. La solución de reacción es agitada durante 10 horas a -5°C y a continuación es conservada en la nevera durante 3 días. Se vierte sobre hielo/agua amoniacal y se separa por filtración el precipitado. El producto bruto es purificado sobre 350 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento 2,15 g de 17α -acetoxi-9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 276°C (con descomposición), $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ (cloroformo) UV: $\epsilon_{239} = 15.800$ (metanol).

Ejemplo 31

Análogamente al Ejemplo 30a, a partir de 7,9 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y anhídrido de ácido propiónico se preparan 5 g de 21-fluoro-17 α -propioniloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que son hechos reaccionar en las condiciones descritas en el Ejemplo 30b con N-bromosuccinimida. Rendimiento: 8,5 g de 9 α -bromo-21-fluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) 8,5 g del producto bruto antedicho son hechos reaccionar con acetato de potasio en las condiciones descritas en el Ejemplo 30c. El producto bruto es purificado sobre 700 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 6 % de acetona) Rendimiento: 5,3 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) Análogamente al Ejemplo 30 d se tratan 5,0 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con solución al 70 % de (MF)_n /piridina. El producto de reacción es purificado sobre 700 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetoná (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 3,98 g de 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión 214 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25} = +15^{\circ}$ (cloroformo). UV: $\epsilon_{239} = 15.800$ (metanol).

Ejemplo 32

a) Se tratan 20,0 g de 17 α -butiriloxi-21-fluoro-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, precipitada análogamente al Ejemplo 30a a partir de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y anhídrido de ácido butírico, con N-bromosuccinimida análogamente al Ejemplo 30b. Rendimiento: 29,4 g de 9 α -bromo-17 α -butiriloxi-21-fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) En las condiciones descritas en el Ejemplo 30c se trata el producto bruto antedicho con acetato de potasio. Se aíslan 16,1 g de 17 α -butiriloxi-9,11 β -epoxi-21-fluoro-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) Análogamente al Ejemplo 30d se tratan 15,1 g de 17 α -butiriloxi-9,11 β -epoxi-21-fluoro-1,4-pregnadien-3,20-diona con solución al 70 % de (MF)_n /piridina. El producto bruto es purificado sobre 1,5 kg de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Se obtienen 13,4 g de 17 α -butiriloxi-9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. Punto de fusión: 126 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25} = +11^{\circ}$ (cloroformo). UV: $\epsilon_{239} = 15.300$ (metanol).

25 Ejemplo 33

a) Análogamente al Ejemplo 30a, a partir de 9,0 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y anhídrido de ácido valérico, se preparan 7,1 g de 21-fluoro-17 α -valeriloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que son tratados análogamente al Ejemplo 30b con N-bromosuccinimida. Rendimiento: 8,7 g de 9 α -bromo-21-fluoro-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) 6,0 g del producto bruto antedicho son hechos reaccionar con acetato de potasio análogamente al Ejemplo 30c. Después de la purificación del producto de reacción sobre 700 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 5 % de acetona) se obtienen 4,2 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) Análogamente al Ejemplo 30d, por reacción de 3,8 g de 9,11 β -épxi-21-fluoro-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con una solución al 70 % de (HF)_n/piridina, se preparan 3,1 g de 9,21-difluoro-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, que se obtienen después de la purificación sobre 450 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). - Punto de fusión 139 \pm C. $[\alpha]_D^{25} = +10^{\circ}$ (cloroformo). UV: $\epsilon_{239} = 15.800$ (metanol).

Ejemplo 34

a) En las condiciones descritas en el Ejemplo 30a, a partir de 8,9 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y anhídrido de ácido caproico se preparan 7,3 g de 21-fluoro-17 α -hexanoniloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que son hechos reaccionar con N-bromosuccinimida análogamente al Ejemplo 30b. Rendimiento: 8,2

g de 9 α -bromo-21-fluoro-17 α -hexanoiloxi-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) Análogamente al Ejemplo 30c se tratan 8,0 g de producto bruto antedicho con acetato de potasio y el el producto bruto se purifica con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 5 % de acetona). Se aislan 5,8 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -hexanoiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) 3,2 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -hexanoiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, tal como se describe en el Ejemplo 30d, son tratados con una solución al 70 % de (HF)_n/piridina. El producto de reacción se purifica sobre 350 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 2,6 g de 9 α ,21-difluoro-17 α -hexanoiloxi-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 35

a) Análogamente al Ejemplo 30a a partir de 8,1 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y anhídrido de ácido isobutírico, se preparan 6,2 g de 21-fluoro-17 α -isobutiriloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que son hechos reaccionar con N-bromo-succinimida análogamente al Ejemplo 30b. Rendimiento: 6,9 de 9 α -bromo-21-fluoro-11 β -hidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) 6,0 g del producto bruto antedicho se hacen reaccionar con acetato de potasio, análogamente al Ejemplo 30c, y el producto de reacción se purifica sobre 600 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Se obtienen

4,1 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) 3,5 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 30d con una solución al 70 % de (HF)_n/piridina. El producto bruto es purificado sobre 400 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 2,9 g de 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 36

10 a) 8,0 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona son añadidos a una mezcla de 80 ml de ácido isovalérico y 32 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético, y a continuación son agitados a 80 $^{\circ}$ C durante 2,5 horas. Se vierte sobre agua tibia, con el fin de destruir el exceso de anhídrido, y después de ello se extrae con 15 cloruro de metileno. Tras la neutralización con piridina/agua al 1 % y el secado sobre sulfato de sodio se concentra por evaporación en vacío. La sustancia se disuelve en una pequeña cantidad de piridina, se añade sobre hielo/agua y la piridina se neutraliza con ácido clorhídrico diluido. Después de tratamiento usual se aíslan 5,8 g de 21-20 fluoro-17 α -isovaleriloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona.

b) 5,3 g de 21-fluoro-17 α -isovaleriloxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona son tratados análogamente al Ejemplo 30b con N-bromosuccinimida. Se obtienen 6,2 g de 9 α -bromo-21-fluoro-11 β -hidroxi-17 α -isovaleriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

25 c) 6,0 g del producto bruto antedicho son hechos reaccionar -

con acetato de potasio análogamente al Ejemplo 30c. El producto de reacción es purificado sobre 600 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 5 % de acetona). Rendimiento: 3,7 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -isovaleriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

5

d) En las condiciones del Ejemplo 30d se hacen reaccionar 3 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -isovaleriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con una solución al 70 % de (HF)_n/piridina. El producto bruto se purifica sobre 300 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 2,1 g de 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-17 α -isovaleriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

10

Ejemplo 37

a) Tal como se describe en el Ejemplo 30a, se hacen reaccionar 3,7 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y anhídrido de ácido trimetilacético, para formar 6,3 g de 21-fluoro-17 α -trimetilacetoxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que es tratada, análogamente al Ejemplo 30b con N-bromosuccinimida. Después del tratamiento usual se aíslan 6,5 g de 9 α -bromo-21-fluoro-11 β -hidroxi-17 α -trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

15

b) 6,0 g del producto bruto antedicho se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 30c con acetato de potasio y el producto bruto se purifica sobre 600 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 5 % de acetona). Rendimiento: 3,1 g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

20

c) Análogamente al Ejemplo 30d, a partir de 3,0 g de 9,11 β -

25

epoxi-21-fluoro-17 α -trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona por
reacción con una solución al 70 % de (HF)_n /piridina se preparan 1,9
g de 9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-17 α -trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-
3,20-diona, que se obtienen después de la purificación sobre 300 g -
5 de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona -
(0 - 15 % de acetona).

Ejemplo 38

a) Análogamente al Ejemplo 30a, a partir de 15,4 g de 21-fluo
ro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona y cloruro de ácido -
10 2-fenilpropiónico, se preparan 7,0 g de 21-fluoro-17 α -(2-fenilpropio
niloxi)-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que es hecha reaccionar con
N-bromosuccinimida análogamente al Ejemplo 30b. Se obtienen 6,9 g de
9 α -bromo-21-fluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-fenil-propioniloxi)-1,4-pregna
dien-3,20-diona.

15 b) 6,5 g del producto bruto antedicho son hechos reaccionar -
con acetato de potasio en las condiciones del Ejemplo 30c. El produc
to bruto es purificado sobre 650 g de gel de sílice con un gradiente
de cloruro de metileno-acetona (0 - 5 % de acetona). Rendimiento: 3,8
g de 9,11 β -epoxi-21-fluoro-17 α -(2-fenil-propioniloxi)-1,4-pregnadien-
20 3,20-diona.

c) Análogamente al Ejemplo 30d se tratan 3,5 g de 9,11 β -epoxi-
21-fluoro-17 α -(2-fenil-propioniloxi)-1,4-pregnadien-3,20-diona con -
una solución al 70 % de (HF)_n /piridina y el producto bruto se purifi
ca sobre 400 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de meti
25 leno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 2,1 g de 9 α ,21-di-

fluoro-11 β -hidroxi-17 α -(2-fenil-propioniloxi)-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 39

5 a) A partir de 9,1 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, 91 ml de ácido ciclopentanoico y 44 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético, se preparan análogamente al Ejemplo 36 5,8 g de 17 α -ciclopentancarboxiloxi-21-fluoro-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que es tratada análogamente al Ejemplo 30b con N-bromosuccinimida. Después del tratamiento usual se aislan 6,1 g de 10 9 α -bromo-17 α -ciclopentancarboxiloxi-21-fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

b) 6,0 g del producto bruto antedicho se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 30c con acetato de potasio y el producto bruto se purifica sobre 600 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 5 % de acetona). Se obtienen 4,5 g de 15 17 α -ciclopentancarboxiloxi-9,11 β -epoxi-21-fluoro-1,4-pregnadien-3,20-diona.

c) 4,0 g de 17 α -ciclopentancarboxiloxi-9,11 β -epoxi-21-fluoro-1,4-pregnadien-3,20-diona se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 30d con una solución al 70 % de (HF)_n/piridina. El producto bruto es purificado sobre 400 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 15 % de acetona). Rendimiento: 2,8 g de 17 α -ciclopentancarboxiloxi-9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

25 Ejemplo 40

- a) En las condiciones del Ejemplo 36, a partir de 9,2 g de 21-fluoro-17 α -hidroxi-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, 92 ml de ácido ciclohexancarboxílico y 40 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético, se preparan 5,8 g de 17 α -ciclohexanarboniloxi-21-fluoro-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona, que es hecha reaccionar análogamente al Ejemplo 30b con N-bromosuccinimida. Rendimiento: 6,1 g de 9 α -bromo-17 α -ciclohexanarboniloxi-21-fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.
- b) 6,0 g del producto bruto antedicho se hacen reaccionar con acetato de potasio análogamente al Ejemplo 30c y el producto bruto se purifica sobre 600 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0 - 5 % de acetona). Rendimiento: 3,4 g de 17 α -ciclohexanarboniloxi-9,11 β -epoxi-21-fluoro-1,4-pregnadien-3,20-diona.
- c) Análogamente al Ejemplo 30d, a partir de 3,1 g de 17 α -ciclohexanarboniloxi-9,11 β -epoxi-21-fluoro-1,4-pregnadien-3,20-diona, por reacción con una solución al 70 % de (HF)_n/piridina, se preparan 2,4 g de 17 α -ciclohexanarboniloxi-9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, que se obtienen después de la purificación sobre 300 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno/acetona (0 - 15 % de acetona).

Ejemplo 41

- 1 g de 17 α ,21-(1-etoxibencilidendi)oxi-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas en 40 ml de dimetilformamida con 4 ml de fluoruro de -

trimetilsililo. Tras precipitar con hielo/agua y tratar de modo - -
usual se concentra por evaporación en vacío. El producto bruto es pu
rificado en presencia de 120 g de gel de sílice con un gradiente de
cloruro de metileno-acetona (0 - 10 % de acetona). Rendimiento: 240
5 mg de 17 α -benzoiloxi-9 α ,21-difluoro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-
diona.

II Preparados farmacéuticos

Ejemplo 1

Composición de una pomada.

10 0,03 % de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α ,21-dipropioniloxi-1,4-pregnadien-
3,20-diona

2,50 % de hexaclorofenato de Allercur, reducido a tamaños de micras,
tamaños de partículas aproximadamente de 8 μ (Allercur = marca regis
trada para 1-para-clorobencil-2-pirrolidil-metil-bencimidazol).

15 6,00 % de Hostaphat KW 340^(R) (éster terciario de ácido ortofosfórico y
alcohol céreo-tetraglicoléter).

0,10 de ácido sórbico

10,00 % de aceite neutro (Migloyol 812^(R))

3,50 % de alcohol estearílico

20 1,50 % de lanolina, anhidra DAB 6

76,36 % de agua desalinizada

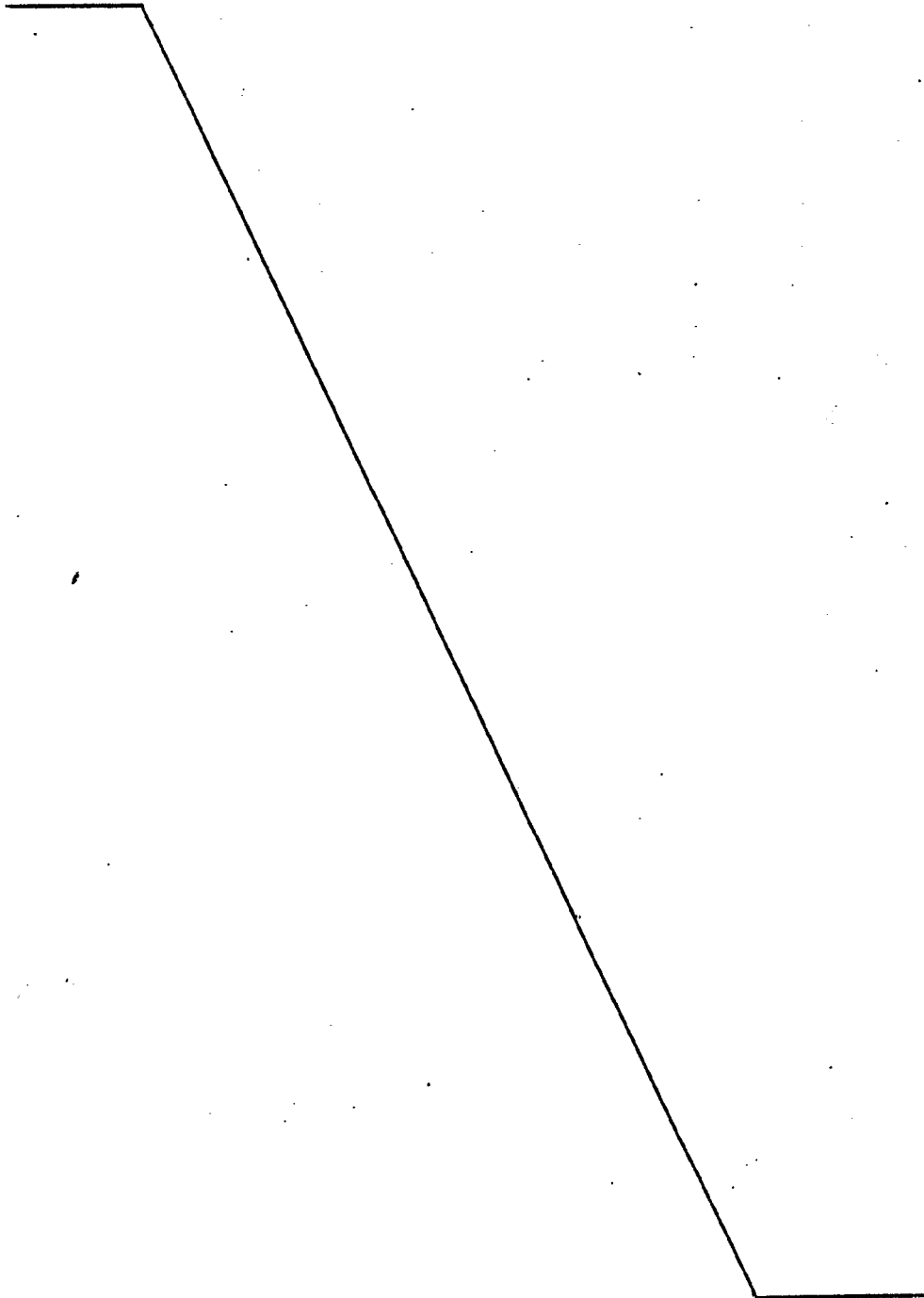
Ejemplo 2

Preparación de un agente para inhalación

1,000 g de 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-17 α ,21-dipropioniloxi-1,4-pregna-
25 dien-3,20-diona reducida a tamaño de micras (tamaño medio de granos

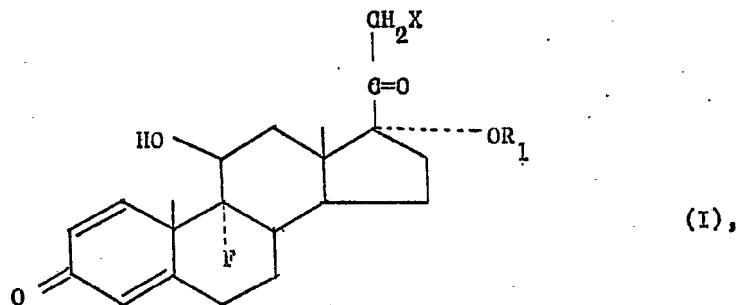
menor de 7μ y se mezclan 39,000 g de lactosa molida.

Por cada inhalación se utiliza una dosis de 10 mg de agente para inhalación.

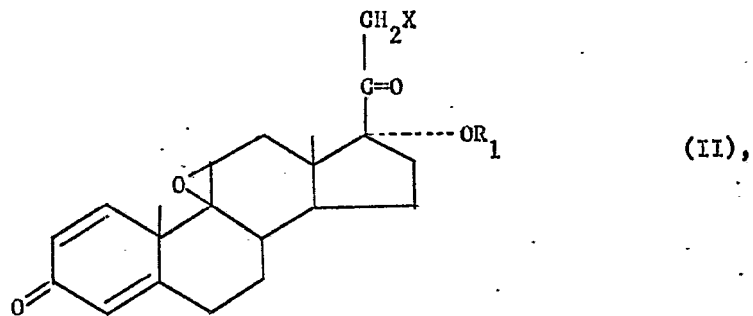


REIVINDICACIONES

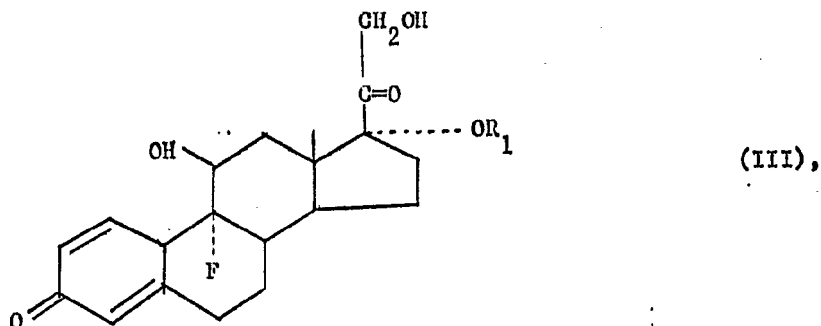
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 9-fluoroprednisolona de la fórmula general I



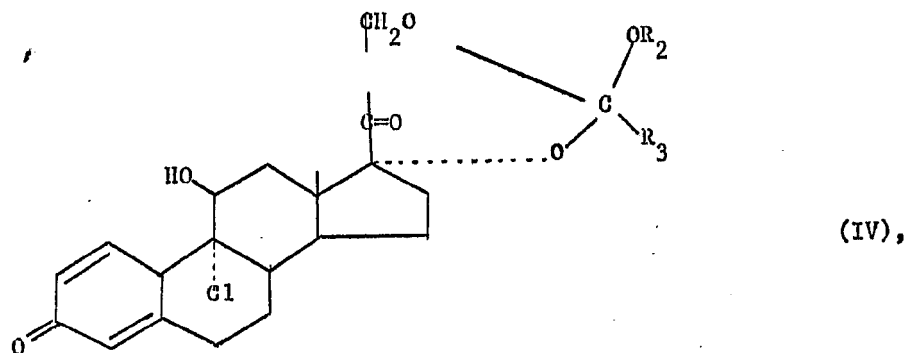
en donde R_1 significa un grupo alcanoilo con 1 a 8 átomos de carbono
5 o un grupo benzilo y X significa un átomo de fluor, un átomo de cloro o un grupo alcanoilo con 3 a 8 átomos de carbono, caracterizado -
porque, a) se abre con fluoruro de hidrógeno el anillo epóxido de un
compuesto de la fórmula general II



10 o b) se halogena o esterifica en posición 21 un derivado 9-fluorado
de la fórmula general III



en donde R_1 posee los significados arriba mencionados; o c) para la
preparación de derivados de 9-fluoroprednisolona de la fórmula gene-
ral I en que X tiene el significado de un átomo de fluor o cloro, se
5 desdobra con halogenuro de trimetilsililo o halogenuro de trifenilme-
tilo un ortoéster de la fórmula general IV



en donde R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol o un
grupo cicloalcoholo con hasta 7 átomos de carbono o un grupo fenilo
10 y R_2 representa un grupo alcoholo que contiene 1 a 4 átomos de carbo-
no.

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA
9-FLUOROPREDNISOLONA".

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

Madrid, 21 MAR. 1978

Jand