

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11	NUMERO	10	A1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		
	47173		
	14-7-78		

PATENTE DE INVENCION

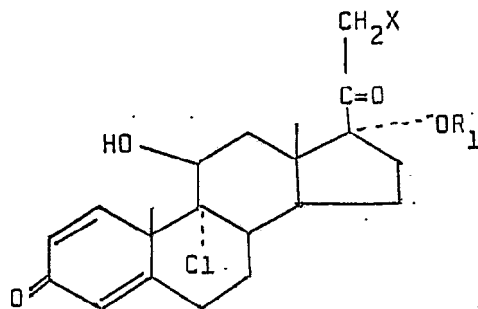
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 45 105.8	4 octubre 1976	Alemania
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J/A61K	462.887
54 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona"		
71 SOLICITANTE (S)		
Schering Aktiengesellschaft		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1000 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania)		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Klaus Annen, Dr. Henry Laurent, Dr. Helmut Hofmeister, Prof. Rudolf Wiechert, Dr. Hans Wendt y Dr. Joachim Friedrich Kapp		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Carlos Fernández Candelas		

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

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

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

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



20 en donde

$R_1$  significa un grupo alcanóilo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzóilo y

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

5 Como un grupo alcanóilo  $R_1$  que contiene 1 a 8 átomos de carbono y como un grupo alcanoiloxi X que contiene 1 a 8 átomos de carbono debe entenderse un grupo que se deriva de un ácido graso de cadena recta o ramificado, tal como por -- ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, áci-  
10 do butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isova- lérico, ácido trimetilacético, ácido caproico, ácido ter-butila cético o ácido caprílico.

Grupos alcanóilo  $R_1$  y grupos alcanoiloxi X especial-  
mente preferidos son los que se derivan de un ácido alcanca-  
15 boxílico que contiene 2 a 6 átomos de carbono.

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

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

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

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

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

la  $9\alpha$ , $21$ -dicloro- $11\beta$ -hidroxi- $17\alpha$ -valeriloxi- $1,4$ -

pregnadien-3,20 diona y

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

Derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un grupo alcanoiloxi o de un grupo benzoiloxi son preferiblemente aquellos en los cuales los radicales R<sub>1</sub> y X poseen en conjunto 3 a 14 átomos de carbono. Tales derivados de cloroprednisolona son, por ejemplo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 1a 21-butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioni  
loxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

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

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

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

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

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

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

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

25 1a 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-isobuti  
riloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 21-butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -isobuti-

riloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

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

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

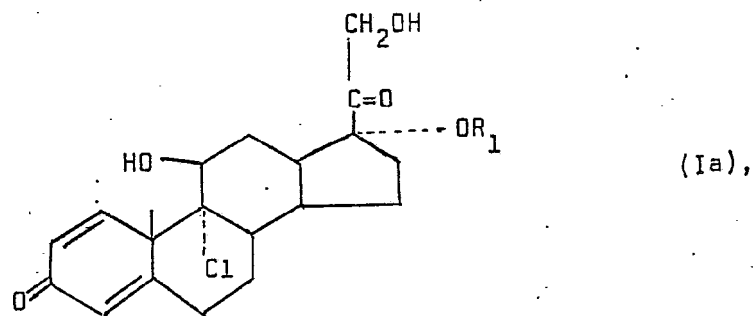
la 17 $\alpha$ -benzoiloxi-21-butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidro  
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

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

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

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

15 Los nuevos derivados de 9-cloroprednisolona se pre  
paran según un procedimiento, que está caracterizado porque,  
de manera en sí conocida: se somete a cloración o esterifica  
ción en la posición 21 a un derivado 9-clorado de la fórmula  
general Ia



20 en donde R<sub>1</sub> posee el significado antes mencionado.

El procedimiento de acuerdo con el invento puede -

ser llevado a cabo en las condiciones que se describen en las memorias de patente de los Estados Unidos 3.678.034, 3.718.671 y 3.828.083.

Los compuestos de partida para el procedimiento según el invento pueden ser preparados, tal como es sabido, de manera sencilla y con elevados rendimientos a partir de pregnisolona, la cual a su vez puede ser sintetizada con relativa facilidad a partir de diosgenina. Esto tiene como consecuencia que los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados a partir de diosgenina con gasto relativamente pequeño, con un rendimiento total de aproximadamente 15%. Contrariamente a esto, las síntesis de los corticoides de alta eficacia, conocidos, a partir de diosgenina es esencialmente más costosa, y los rendimientos globales logrados son significativamente menores (alrededor de 0,5 a 5%. Esto no carece de importancia a la vista de las crecientes dificultades de proporcionar productos de partida apropiados para las síntesis de corticoides en cantidad suficiente y en lo que se refiere a los elevados costos de sustancias activas, con los que están gravadas las especialidades medicamentosas que contienen corticoides.

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

Las propiedades farmacológicas de los compuestos -

fueron determinadas con ayuda del siguiente ensayo:

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

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

Se determina la dosis de sustancia de ensayo, con  
la que después de tres horas se observa una inhibición de -  
20 50% de la formación del edema.

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

A ratas SPF con un peso de 130 a 150 gramos se in-  
yectan en la pata trasera derecha para la generación de un -  
25 foco de inflamación 0,1 ml de una suspensión al 0,5% de -  
Mycobacterium butyricum (que se puede adquirir de la socie-  
dad americana Difko). Antes de la inyección se mide el volu

men de las patas de las ratas. 24 horas después de la in--  
yección se mide nuevamente el volumen de las patas con el fin  
de determinar la magnitud del edema. A continuación se inyec--  
tan a las ratas por vía subcutánea diferentes cantidades de  
5 la sustancia de ensayo - disueltas en una mezcla de 29% de -  
benzoato de bencilo y 71% de aceite de ricino. Después de -  
24 horas más se determina nuevamente el volumen de las patas.

Los animales testigo son tratados de igual modo, --  
con la diferencia de que se les inyecta una mezcla de benzoa--  
10 to de bencilo y aceite de ricino, exenta de sustancia de en--  
sayo.

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  
15 las patas.

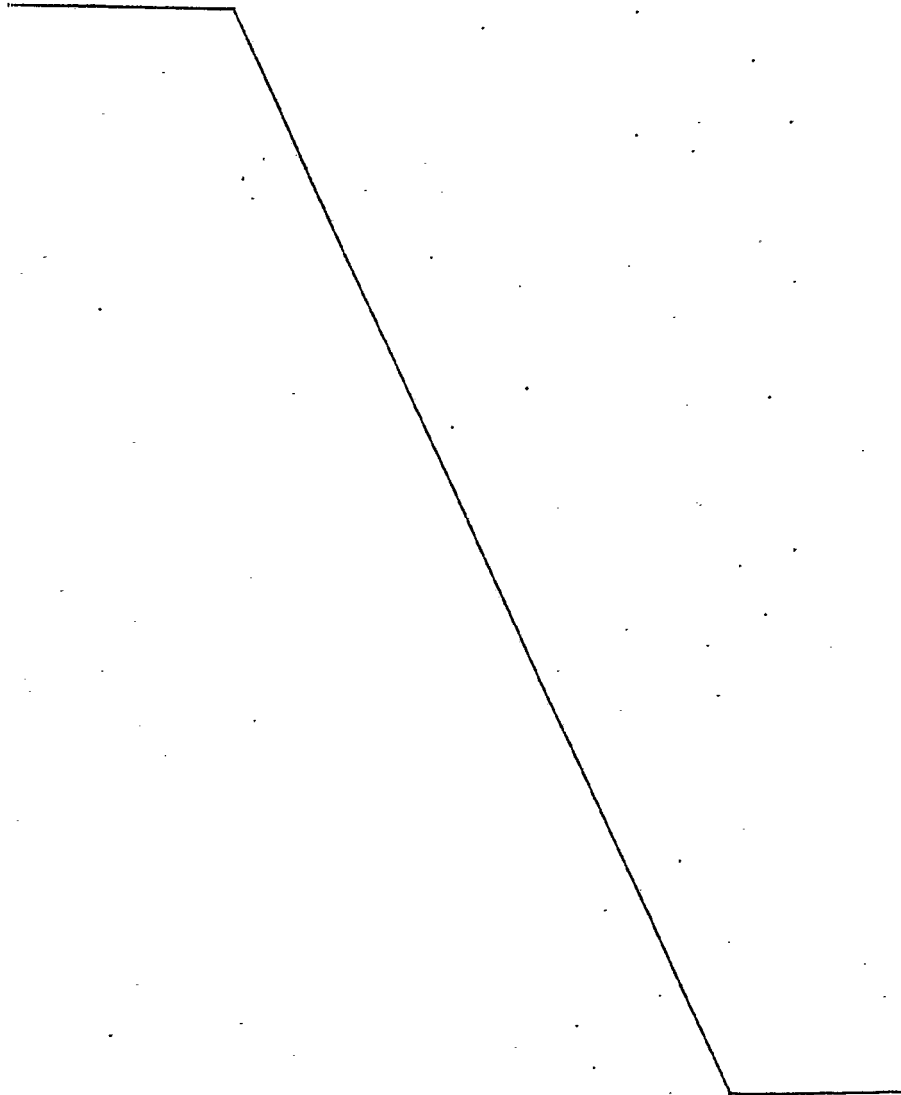
C) Efecto timolítico después de administración por  
vía oral:

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

ensayo con la que se observa una timólisis de 50%.

Como sustancias de ensayo se emplearon en estos ensayos la 9-cloroprednisolona de estructura análoga y su 21-acetato así como el benclometason-17,21-dipropionato (=9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dipropioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona).

Los resultados obtenidos en este ensayo son expuestos en la siguiente tabla.



DE 50 en mg/kg

S u s t a n c i a

A) ensayo de oreja de rata

B) ensayo de edema por coadyuvante

C) ensayo de timólisis

Nº

Nº	S u s t a n c i a	A) ensayo de oreja de rata	B) ensayo de edema por coadyuvante	C) ensayo de timólisis
I	9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,4	6,3	0,4
II	21-acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	6,0	0,6
III	9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dipropioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,4	> 30	2,0
IV	21-acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,026	25	4,8
V	21-acetoxi-17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	> 30	
VI	17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	> 30	

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

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

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

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

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

#### EJEMPLO 1

a) 5,0 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadién-3,20-diona son mezclados con 500 ml de benceno 40 ml de dimetilformamida y 500 mg de tosilato de piridina absoluto. Se calienta la mezcla, a una temperatura del baño de 130°C se separan por destilación 50 ml de disolvente, se añaden 60 ml de ortoéster trietílico de ácido benzoico y se separa por destilación el benceno restante en el espacio de 2 1/2 horas. El residuo es mezclado con 2,4 ml de piridina, es concentrado en vacío y se obtiene como producto bruto oleoso la 17 $\alpha$ ,21-(1-etoxi-bencilidéndioxi)-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadién-3,20-diona.

b) El producto bruto obtenido es mezclado con 150 ml de metanol, 54 ml del ácido acético acuoso 0,1 n y 6 ml de solución acuosa 0,1 n de acetato de sodio, y es calentado a reflujo durante 90 minutos. Luego la mezcla de reacción se concentra en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua, concentrada en vacío, el residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, es recristalizado en acetona-hexano, y se obtienen 3,7 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadién-3,20-diona de punto de fusión 216°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 2

0,5 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi

-1,4-pregnadien-3,20-diona son agitados a la temperatura ambiente durante 24 horas con 10 ml de ácido fórmico. Luego se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio, se la concentra en vacío, y se obtienen 400 mg de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-21-formiloxi-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como masa que solidifica en forma vítrea -  $\overline{\alpha}_D^{25} = + 58^\circ$  (en cloroformo).

#### EJEMPLO 3

10                    1,5 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi 1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 17 ml de piridina y 8,0 ml de anhídrido de ácido acético y son agitados a 0°C durante una hora. Luego se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua, se aísla por filtración el producto separado, se le disuelve en diclorometano, se lava la fase orgánica, se la -  
15                    seca con sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice - mediante gradientes de cloruro de metileno y acetona, es recristalizado en acetona-hexano, y se obtienen 1,2 g de 21-aceto-  
20                    toxi-17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 221°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 4

                      1,5 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi  
-1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 17 ml de piridina y 8,0 ml de anhídrido de ácido propiónico, y se agitan a  
25                    0°C durante una hora. Se trata la mezcla de reacción tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen 960 mg de 17 $\alpha$ -ben

zoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 226°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 5

2,3 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi  
5 -1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados en 50 ml de piridina  
y 25 ml de anhídrido de ácido butírico y son agitados a la  
temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción  
es tratada tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen  
2,0 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-21-butiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4  
10 -pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 226°C (con descompo-  
sición).

#### EJEMPLO 6

2,3 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi  
-1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 50 ml de piridi  
15 na y 25 ml de anhídrido de ácido valérico y son agitados du-  
rante 16 horas a la temperatura ambiente. Se trata la mezcla  
de reacción tal como se describe en el ejemplo 3 y se obtienen  
1,63 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -11 $\beta$ -hidroxi-21-valeriloxi-1,4-preg  
nadien-3,20-diona de punto de fusión 208°C.

#### EJEMPLO 7

2,3 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi  
-1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 50 ml de piridi  
na y 25 ml de anhídrido de ácido trimetilacético y son agita-  
dos durante 16 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de  
25 reacción es tratada tal como se describe en el ejemplo 3, y -  
se obtienen 1,72 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21  
-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión

236°C.

EJEMPLO 8

2,3 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-hidroxi-1,4  
-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 50 ml de piridina y  
25 ml de anhídrido de ácido isobutírico y son agitados a la -  
5 temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción  
es tratada tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen  
2,1 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-isobutiriloxi  
-1,4-pregnadien-3,20-diona como masa vítrea.  $[\alpha]_D^{25} = + 68^\circ$  -  
(en cloroformo).

10 EJEMPLO 9

2,3 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4  
-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 50 ml de piridina y --  
20 ml de cloruro de ácido isovalérico y son agitados a 0°C du-  
rante 2 horas.

15 La mezcla de reacción es tratada, tal como se descri-  
be en el ejemplo 3, y se obtienen 2,1 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -  
cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-isovalériloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona  
de punto de fusión 197°C.

EJEMPLO 10

20 2,3 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4  
-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 50 ml de piridina y -  
30 ml de anhídrido de ácido enántico, y son agitados durante  
16 horas a la temperatura ambiente.

25 La mezcla de reacción es vertida en hielo/agua, se  
calienta y se elimina el ácido enántico en exceso mediante -  
destilación con vapor de agua. Luego se extrae con diclorome

tano, se trata la fase orgánica tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen 2,03 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-21-heptanoiloxi-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como producto oleoso.  $[\alpha]_D^{25} = + 64^\circ$  (en cloroformo).

5 EJEMPLO 11

2,3 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son agitados a la temperatura ambiente durante una hora con 45 ml de piridina y 1 ml de cloruro de benzoílo.

10

La mezcla de reacción es tratada tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen 2,5 g de 17 $\alpha$ ,21-dibenzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 221°C.

EJEMPLO 12

15

a) 7,5 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar y tratados, en las condiciones descritas en el ejemplo 1a), con ortoéster trietilico de ácido acético. Se obtiene de esta manera la 17 $\alpha$ ,21-(1-etoxi-etilidendioxi)-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-

20

-diona como producto bruto oleoso.

b) El producto bruto así obtenido es hecho reaccionar y tratado en las condiciones descritas en el ejemplo 1b), y se obtienen 5,2 g de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 205°C (con descomposición).

25

EJEMPLO 13

1,0 g de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4

-pregnadien-3,20-diona es mezclado con 20 ml de piridina y 5 ml de anhídrido de ácido acético, y se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Luego se vierte la mezcla de reacción en hielo/agua, se filtra con succión el producto separado, se le disuelve en diclorometano, se lava la fase orgánica, y se la concentra en vacío. El residuo es recristalizado en acetona-hexano y se obtienen 860 mg de 17 $\alpha$ ,21-diacetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 222°C (con descomposición).

#### 10 EJEMPLO 14

En las condiciones del ejemplo 4 se hace reaccionar y se somete a tratamiento 1,0 g de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con anhídrido de ácido propiónico, y se obtienen 940 mg de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 219°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 15

En las condiciones del ejemplo 6 se hace reaccionar y se somete a tratamiento 1,0 g de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con anhídrido de ácido valérico y se obtienen 660 mg de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 220°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 16

25 a) En las condiciones del ejemplo 1a) se hacen reaccionar y se someten a tratamiento 7 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con ortoéster trietilico

de ácido propiónico y se obtiene la 17 $\alpha$ ,21-(1-etoxi-propilidendioxi)-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como producto bruto.

b) El producto bruto obtenido es hecho reaccionar y sometido a tratamiento en las condiciones descritas en el ejemplo 1b), y se obtienen 2,9 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 181°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 17

En las condiciones descritas en el ejemplo 2 se hacen reaccionar y se someten a tratamiento 1,2 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con ácido fórmico y se obtienen 400 mg de 9 $\alpha$ -cloro-21-formiloxi-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona oleosa.  $[\alpha]_D^{25} = + 67^\circ$  (en cloroformo)

#### EJEMPLO 18

700 mg de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar con anhídrido de ácido acético y sometidos a tratamiento tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen 320 mg de 21-acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 210°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 19

700 mg de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar y sometidos a tratamiento con anhídrido de ácido propiónico en las condiciones descritas en el ejemplo 4, y se obtienen 420 mg de 9 $\alpha$ -cloro

-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ ,21-dipropioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 215°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 20

650 mg de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar y sometidos a tratamiento con anhídrido de ácido butírico en las condiciones descritas en el ejemplo 5, y se obtienen 360 mg de 21-butiriloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 208°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 21

En las condiciones del ejemplo 6 se hacen reaccionar 700 mg de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con anhídrido de ácido valérico, se someten a tratamiento y se obtienen 520 mg de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 210°C (con descomposición).

#### EJEMPLO 22

3,0 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son mezclados con 30 ml de piridina y 15 ml de anhídrido de ácido caproico, y son agitados a la temperatura ambiente durante 90 minutos.

La mezcla de reacción se somete a tratamiento tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen 2,6 g de 9 $\alpha$ -cloro-21-hexanoiloxi-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

#### EJEMPLO 23

En las condiciones del ejemplo 10 se hacen reaccio-

nar y se someten a tratamiento 2,1 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con anhídrido de ácido enántico, y se obtienen 1,02 g de 9 $\alpha$ -cloro-21-heptanoiloxi-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

#### EJEMPLO 24

En las condiciones del ejemplo 7 se hacen reaccionar y se someten a tratamiento 1,4 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con anhídrido de ácido trimetilacético, y se obtienen 670 mg de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-21-trimetilacetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

#### EJEMPLO 25

10 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico son mezclados a 0°C con 1,3 ml de cloruro de tionilo y son agitados durante 30 minutos. Luego se agregan a la mezcla 800 mg de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona y se agita durante 5 1/2 horas más a 0°C.

Se somete a tratamiento la mezcla de reacción tal como se describe en el ejemplo 3, y se obtienen 540 mg de 17 $\alpha$ -acetoxi-9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 222°C (con descomposición).

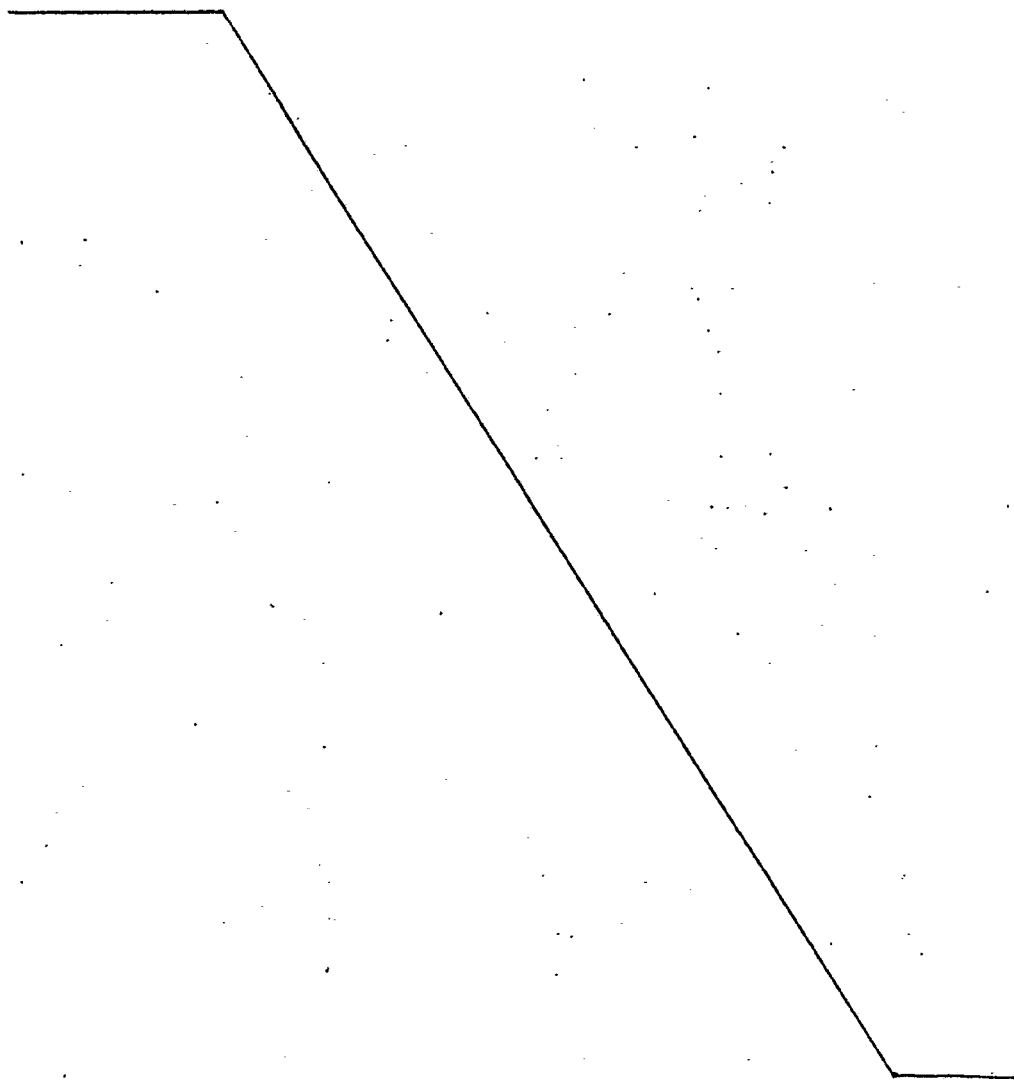
#### EJEMPLO 26

En las condiciones del ejemplo 30 se hacen reaccionar 1,2 g de 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con cloruro de tionilo, se someten a tratamiento, y se obtienen 860 mg de 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi

-17 $\alpha$ -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 232°C.

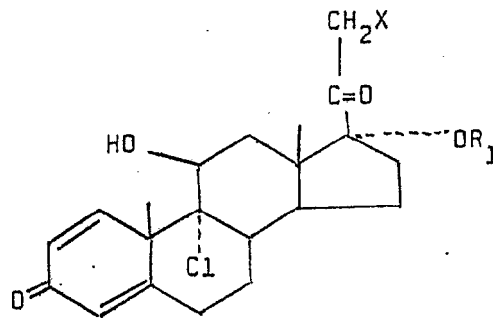
EJEMPLO 27

En las condiciones del ejemplo 30 se hacen reaccionar 8,5 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, se someten a tratamiento, y se obtienen 4,1 g de 17 $\alpha$ -benzoiloxi-9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 220°C.



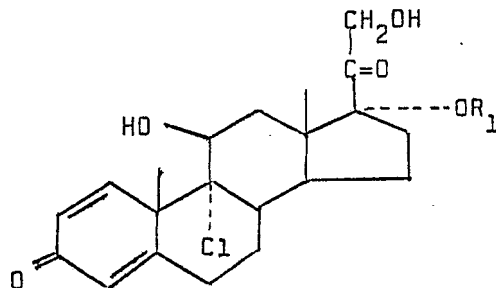
## - REIVINDICACIONES -

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



(I),

5 en donde  $R_1$  significa un grupo alcancóilo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzoílo, y X representa un átomo de cloro, un grupo alcancóilo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo - benzoílo, caracterizado porque se somete a cloración o este  
 10 rificación en la posición 21 a un derivado 9-clorado de la fórmula general Ia



(Ia)

en donde  $R_1$  tiene el significado antes mencionado.

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

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

Madrid, 14 julio 1978.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Judy' followed by a flourish and a horizontal line.