

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria a junta.

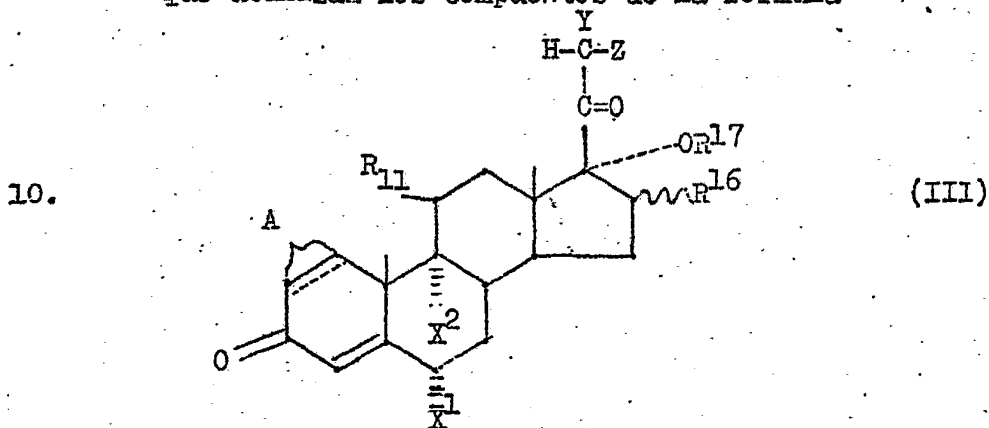
ES	11	484100	AI
23	FECHA DE PRESENTACION		
	- 1 SET. 1979		

(CASE PA -896-2)
PATENTE DE INVENCIÓN

50 PRIORIDADES: 51 NÚMERO	52 FECHA	53 PAIS
893.631	5 Abril 1978	U.S.A.
57 FECHA DE PUBLICIDAD	58 CALIFICACION INTERNACIONAL COTJ 47700 / AG 44 31/58	59 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA n.º 479.268 de fecha 4 Abril 1973.
64 TITULO DE LA INVENCIÓN "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CORTICOSTEROIDES DERIVADOS DE CICLOPENTANOFENANTRENO"		
71 SOLICITANTE (S) SYNTEX (U.S.A.) INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 U.S.A.		
72 INVENTOR (ES) Michael Marx - Denis J. Kertesz		
73 TITULAR (ES) SYNTEX (U.S.A.) INC.		
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de ciclopentanofenantreno y a ciertos nuevos compuestos obtenidos como intermediarios. Más particularmente, el presente invento se refiere a nuevas composiciones y métodos que utilizan los compuestos de la fórmula



15.

en donde

R^{11} es hidroxilo;

X^1 y X^2 son flúor;

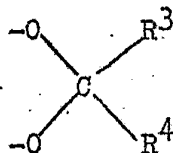
R^{16} es metilo;

20.

R^{17} es hidrógeno o acilo de C_2 a C_6 lineal o ramificado, o bien

R^{16} y OR^{17} tomados conjuntamente son el radical

25.



en donde

R^3 es hidrógeno o alquilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado y

R^4 es igual o distinto a R^3 tal como se ha definido

5. anteriormente o es alcóxido de C₁ a C₆ lineal o ramificado o bien
 R³ y R⁴ tomados junto con el átomo de carbono de dicho radical son alquilo heterocíclico de C₄ a C₉ con un átomo heterocíclico que es oxígeno;
 Y se elige del grupo metílico, halometílico y el radical -CH₂OC(O)R en donde R es alquilo de C₁ a C₆ lineal o ramificado;
 Z es, independientemente, acilóxido de C₂ a C₇ lineal o ramificado, hidróxido o halo, o bien
 10. Z y OR¹⁷ tomados conjuntamente son el radical

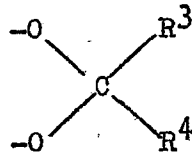


- on donde
 R³ y R⁴ tienen el significado antes indicado; y
 A es un doble enlace.
 20. Las composiciones expuestas contienen nuevos compuestos de la fórmula (III) de modo que cuando Z es, independientemente, acilóxido o hidróxido de C₂ a C₇ lineal o ramificado, Y se elige del grupo halometílico y el radical -CH₂OC(O)R en donde R tiene el significado antes indicado con la salvedad de que cuando Y es metilo Z es halo.
 25.

Una subclase preferida de compuestos dentro de la clase definida por la fórmula (III) son los compuestos en donde Z es hidróxido, halo elegido del grupo cloro y bromo, o acilóxido de C₂ a C₄ lineal o ramificado y

R^{17} es acilo de C_2 a C_5 lineal o ramificado o OR^{17} tomado con R^{16} o con Z forma el radical.

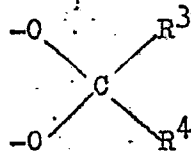
5.



en donde R^3 es, de preferencia, alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado y R^4 es igual a R^3 o es alcóxido de C_1 a C_4 lineal o ramificado. Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula (III) son aquellos en donde Y es metilo, o el radical $-CH_2OC(O)R$ en donde R es alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado y OR^{17} se toma junto con Z para formar el radical

10.

15.



20.

en donde

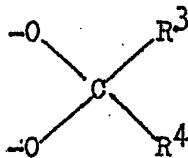
R^3 es alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado y

R^4 es alcóxido de C_1 a C_4 lineal o ramificado.

Otros compuestos particularmente preferidos de la fórmula (III) son aquellos en donde Y es metilo, clorometilo o el radical $-CH_2OC(O)R$ en donde R es alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado, Z es acetoxilo o cloro y R^{17} es el acilo de C_2 a C_4 lineal o ramificado. Los compuestos de la fórmula (III) en donde Y es metilo, Z es cloro y R^{16} y OR^{17} se toman juntos para formar el radical

25.

5.



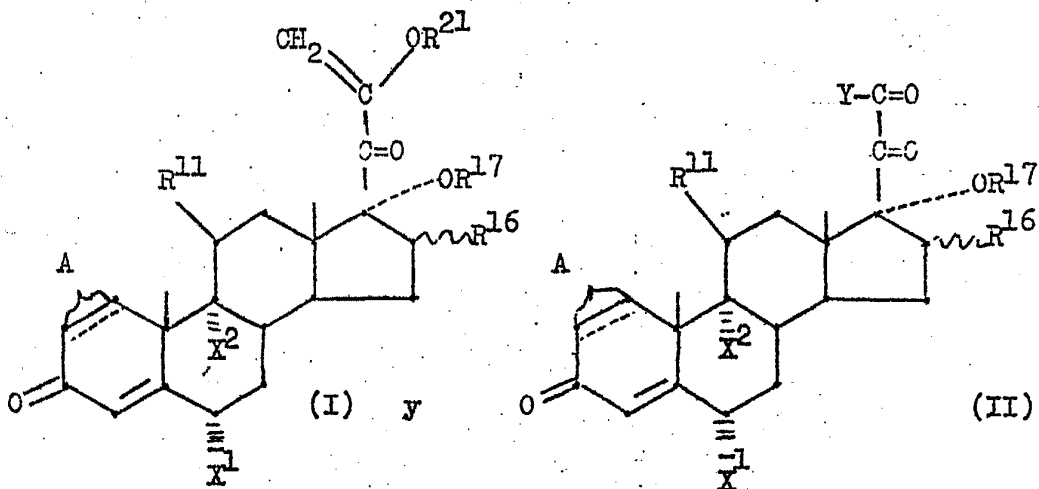
on donde R^3 es igual a R^4 y es alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado, son también particularmente preferidos,

10.

En adición, el presente invento se refiere a compuestos obtenidos como intermediarios en la preparación de compuestos de la fórmula (III) y que exhiben actividad farmacológica similar. Estos nuevos intermediarios están representados por las fórmulas

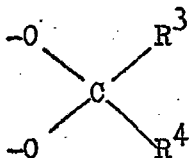
15.

20.



25.

on donde A, X^1 , X^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17} o Y tienen el significado antes indicado y R^{21} es, independientemente, alquilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado o alquilo de C_4 a C_9 heterocíclico que tiene un átomo heterocíclico que es oxígeno; o OR^{17} y OR^{21} tomados conjuntamente son el radical



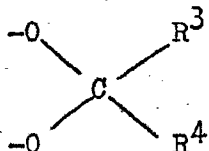
5.

on donde R^3 tiene el significado antes indicado y R^4 es alcóxido de C_1 a C_6 lineal o ramificado, con la salvedad de que cuando R^{17} es hidrógeno, Y se elige del grupo halometílico y el radical $-\text{CH}_2\text{OC}(O)\text{R}$ en donde R. tiene el significado antes indicado.

10.

Una subclase preferida de compuestos dentro de la clase definida por la fórmula (II) son aquellos compuestos en donde R^{17} es acilo de C_2 a C_4 lineal o ramificado o aquellos en donde R^{16} y OR^{17} se toman conjuntamente para formar el radical

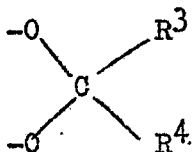
15.



20.

preferentemente en donde R^3 y R^4 son iguales y son alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado. Los compuestos particularmente preferidos de conformidad con el presente invento de la fórmula (II) son aquellos en donde Y se elige del grupo metílico, clorometílico, bromometílico y acetoximetílico y R^{17} es acetoxilo o R^{16} y OR^{17} se toman conjuntamente para formar el radical

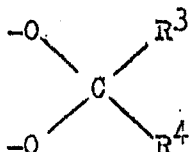
25.



en donde R^3 y R^4 son iguales y representan metilo.

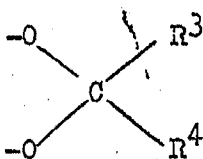
Los compuestos preferidos del presente invento, tal como define la fórmula (I), son aquellos compuestos en donde OR^{17} y OR^{21} se toman juntos para formar el radical

5.



en donde R^3 es alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado y R^4 es alcoxilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado o en donde R^{16} y OR^{17} se toman conjuntamente para formar el radical

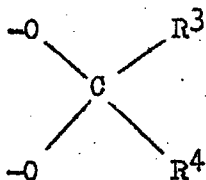
10.



en donde R^3 es igual a R^4 y representa alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado o en donde R^{21} es alquilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado o alquilo heterocíclico de C_5 a C_{10} que tiene un átomo heterocíclico que es oxígeno. Los compuestos de la fórmula (I) particularmente preferidos son aquellos en donde OR^{17} y OR^{21} forman el radical

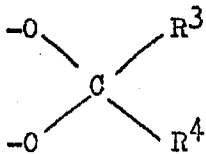
15.

20.



en donde R^4 es alcoxilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado o en donde OR^{16} y OR^{17} forman el radical

25.



en donde R^3 es igual a R^4 y representa metilo o en donde R^{21} es, individualmente, metilo o tetrahidropiran-2-ilo.

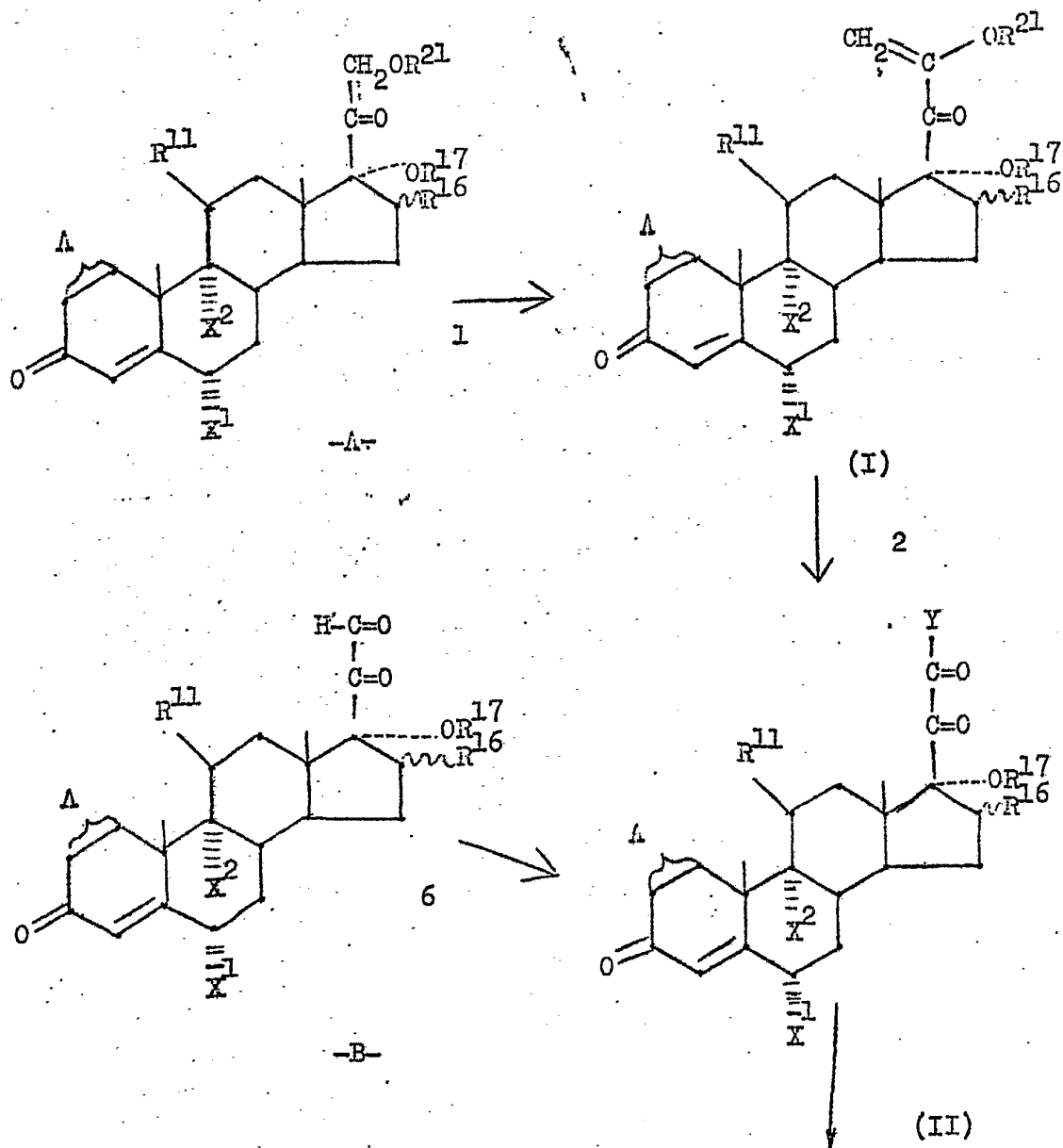
El método o los métodos de preparación de los

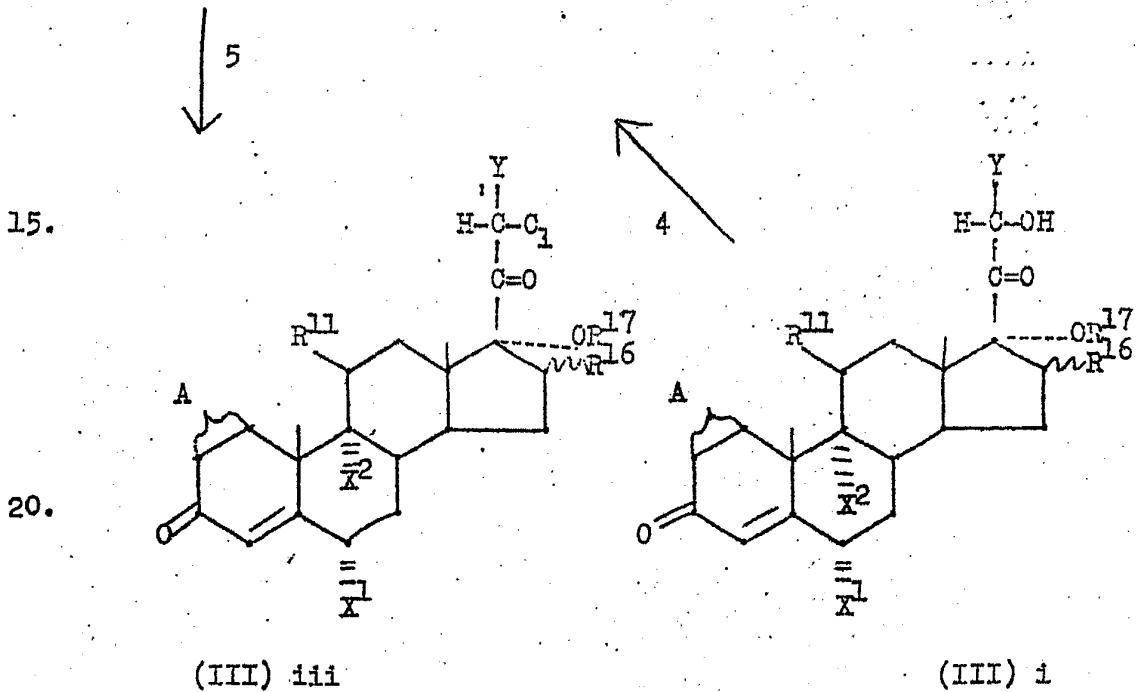
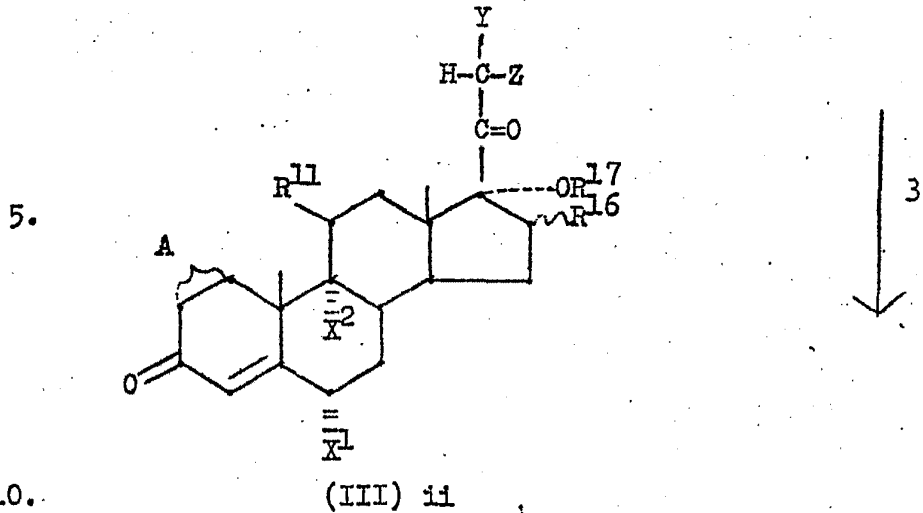
compuestos del presente invento resultarán mas fácilmente evidentes a partir de la descripción que sigue en conexión con los dibujos que se acompañan, en los que:

La figura 1 es una ilustración de la vía de reacción preferible de los compuestos del presente invento.

5.

El presente invento tiene por objeto los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) que se exponen a continuación y métodos para su preparación





Haciendo referencia dichas fórmulas, R^{11} , X^1 , X^2 , R^{16} , R^{17} , R^{21} , Y, Z y A tienen el significado antes indicado. Los compuestos de partida preferidos para la preparación de los materiales del presente invento son aquellos esteroides de la serie pregnánica que tienen la fórmula general A expuesta en la página 2. La presencia

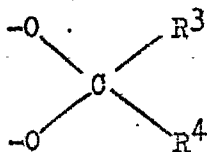
del grupo carbonílico en C-20 activa, aparentemente, el átomo de carbono C-21 hasta una extensión suficiente como para permitir que entre en reacciones ulteriores. Así pues, en presencia de una base medianamente fuerte pueden introducirse diversos grupos en la posición C-21. Estos grupos incluyen el grupo alquilidónico que puede surgir de la condensación de un aldehído o cetona apropiado en la posición C-21 para proporcionar un alcohol intermedio, seguido, típicamente, de deshidratación espontánea.

5.

10.

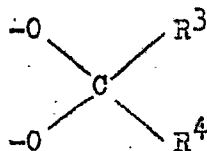
En la formación de los compuestos del presente invento de la fórmula (I), por ejemplo la etapa reaccional 1 en donde OR^{21} y OR^{17} tomados conjuntamente forman el radical

15.



en donde R^3 tiene el significado antes indicado y R^4 es igual a R^3 o es alcoxilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado o en donde R^{21} es alquilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado y R^{16} y OR^{17} se toman conjuntamente para formar el radical

20.



25.

en donde R^3 es igual o distinto a R^4 y tiene el significado antes indicado, se adiciona un reactivo carbonílico en presencia de una base a la posición C-21 del compuesto A. Si bien los reactivos carbonílicos que aquí se utilizan pueden incluir cetonas alifáticas, tal como acetona, metil-

- etil-cotona, 3-pentanona y similares, los reactivos preferidos para la condensación con los compuestos de la fórmula A son las cetonas cicloalifáticas tal como ciclohexanona, ciclohexanona y similares, o las cetonas aromáticas tal como propiofenona, benzofenona y similares. En particular para formar los compuestos del presente invento se prefiere la reacción del compuesto A con formaldehído para formar un pregneno metilónico C-21 tal como se ilustra mediante el compuesto del presente invento de fórmula (I).
5. En los casos en donde se aísla el intermediario C-21 previamente citado la ulterior reacción con ácidos carboxílicos orgánicos y cloruros y similares ofrece los 21a-carboxilatos, o sea los compuestos de la fórmula (II) en donde Y es el radical- $\text{CH}_2\text{OC}(O)\text{R}$ en donde R tiene el significado antes indicado.
10. La reacción de formaldehído con el compuesto de la fórmula A se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar no reactivo, típicamente durante un período de 2 a 24 horas a una temperatura comprendida entre 60° y 120° C.
15. De preferencia el disolvente aquí utilizado es un disolvente prótico, tal como se ilustra mediante soluciones acuosas de metanol, etanol y similares. Si bien puede utilizarse cualquiera de una amplia variedad de catalizadores básicos para promover la adición de los reactivos carbonílicos a los compuestos de la fórmula A, deben evitarse bases de pK_b muy bajo puesto que pueden causar reacciones indeseables en otras posiciones del núcleo esteroide. Así pues, el bicarbonato sódico es el más preferentemente utilizado como el catalizador básico.

20. La reacción de formaldehído con el compuesto de la fórmula A se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar no reactivo, típicamente durante un período de 2 a 24 horas a una temperatura comprendida entre 60° y 120° C. De preferencia el disolvente aquí utilizado es un disolvente prótico, tal como se ilustra mediante soluciones acuosas de metanol, etanol y similares. Si bien puede utilizarse cualquiera de una amplia variedad de catalizadores básicos para promover la adición de los reactivos carbonílicos a los compuestos de la fórmula A, deben evitarse bases de pK_b muy bajo puesto que pueden causar reacciones indeseables en otras posiciones del núcleo esteroide. Así pues, el bicarbonato sódico es el más preferentemente utilizado como el catalizador básico.
25. De preferencia el disolvente aquí utilizado es un disolvente prótico, tal como se ilustra mediante soluciones acuosas de metanol, etanol y similares. Si bien puede utilizarse cualquiera de una amplia variedad de catalizadores básicos para promover la adición de los reactivos carbonílicos a los compuestos de la fórmula A, deben evitarse bases de pK_b muy bajo puesto que pueden causar reacciones indeseables en otras posiciones del núcleo esteroide. Así pues, el bicarbonato sódico es el más preferentemente utilizado como el catalizador básico.

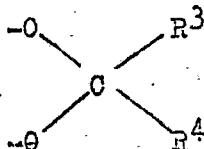
Los compuestos del presente invento de la fórmula (I) se convierten fácilmente en los compuestos del presente invento de fórmula (II) mediante una hidratación catalizada por ácido en el doble enlace del grupo metilénico C-21 (véase la reacción ilustrativa de etapa 2).

5.

Los intermediarios 21-hidroxi resultantes, típicamente inestables pero aislables, en ocasiones denominados como hemiacetales (no expuestos) ceden fácilmente agua, proporcionando las 21-metil-20,21-diona, o sea los compuestos de la fórmula (II).

10.

Cuando OR^{17} y OR^{21} se toman conjuntamente al formar el radical



15.

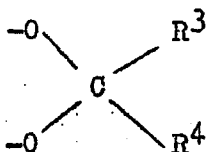
en donde R^3 tiene el significado antes indicado y R^4 es alcoxilo de C_1 a C_4 lineal o ramificado, la reacción da compuestos de la fórmula (II) en donde R^{17} es acilo de C_2 a C_6 lineal o ramificado. Cuando los compuestos anteriores de la fórmula (I) se hacen reaccionar con un ácido hipohaloso se forman las 21-hidroxi-halohidrinés

20.

típicamente inestables, pero aislables. Estos compuestos se deshidratan también fácilmente para formar los compuestos

25.

del presente invento en donde Y es halometilo. Cuando OR^{17} y OR^{21} se toman conjuntamente forman el radical



5. en donde R^3 tiene el significado antes indicado y R^4 es alcoxilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado, la reacción en presencia de un codisolvente da compuestos de la fórmula (II) en donde R^{17} es acilo de C_2 a C_6 lineal o ramificado. El desplazamiento del 2la-haluro por un anión de una sal carboxilato de metal alcalino o alcalinotérreo en un disolvente apropiado da el éster 2la-carboxílico, o sea,
10. los compuestos de la fórmula (II) en donde Y es el radical $-\text{CH}_2\text{OC(O)R}$ en donde R tiene el significado antes indicado.

15. Para llevar a cabo la reacción de hidratación, tal como se ha expuesto anteriormente y se ilustra en la página 8 etapa 2, típicamente una solución conteniendo disolvente orgánico acuoso del compuesto 2l-metilónico de la fórmula (I) y un catalizador ácido se calienta a una temperatura comprendida entre 20°C y alrededor de 120°C , de preferencia $20^\circ-80^\circ\text{C}$ en un tiempo comprendido entre alrededor de 10 minutos y alrededor de 48 horas, de preferencia entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 24 horas. Para llevar a cabo esta reacción son útiles diversos catalizadores ácidos o incluyen ácidos carboxílicos orgánicos tal como ácido paratoluen-sulfónico, ácido acético y similares. De preferencia en calidad de ácido carboxílico orgánico se utiliza ácido fórmico al 70%. Para catalizar la reacción de la etapa 2, en donde Y es metilo
- 20.
- 25.

- on la fórmula (II) pueden utilizarse ácidos minerales inorgánicos tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y similares, de preferencia ácido sulfúrico diluido (H_2SO_4 al 10% en agua). En la reacción de ácido hipohaloso no es necesario adicionar ninguna otra especie catalítica. Sin embargo típicamente, el ácido hipohaloso, o solución reactiva que genera el ácido hipohaloso se utiliza en presencia de un ácido mineral fuerte tal como ácido sulfúrico al 5%. La reacción de hidratación ilustrada en la etapa 2 de la página 2 de los C-21 metilen-pregna-1,4-dienos se expone, de forma general, en Tanabe et al., Chem. Pharm. Bull, 23 (11) 2728-2734 (1975) y en los ejemplos de esta patente.

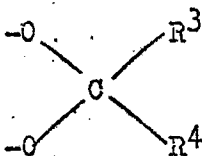
- Alternativamente, los compuestos del presente invento de la fórmula (II) en donde Y es metilo se preparan fácilmente haciendo reaccionar el 21-aldohido página 5 etapa 6) compuesto B mediante una reacción de inserción con diazometano en un disolvente orgánico inerte. Sorprendentemente se obtiene la 21-metilpregna-1,4-dien-20,21-diona. La reacción se lleva a cabo, ventajosamente, en éter dietílico a una temperatura entre alrededor de 0° y 25° C, durante un tiempo entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 48 horas.

- Los 20,21-diona-pregnadionos ilustrados en la figura 1, fórmula (II), se convierten fácilmente en los compuestos del presente invento de la fórmula (III) en donde Y es metilo, halometilo o el radical $-CH_2OC(O)R$ en donde R tiene el significado antes indicado y Z es hidroxilo mediante reducción selectiva del grupo C-21-ceto.

- De preferencia esta reducci3n se lleva a cabo mediante t3nicas no-catal3ticas utilizando borohidruro s3dico en un disolvente pr3tico tal como metanol durante un tiempo comprendido entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 3 horas a una temperatura entre alrededor de 0° y alrededor de 20° C. Sin embargo, se apreciar3, que una serie de otros agentes reductores son reconocidos por los expertos en el arte como suficientemente selectivos para efectuar la reducci3n en el grupo C-21 ceto. Asi pues pueden utilizarse en esta reacci3n, ilustrada en la p3ginas 8/9, etapa 3, hidruro de litio-aluminio, hidr3xido de litio-tri-t-butoxi-aluminio, borohidruro pot3sico, borohidruro l3tico, trimetoxi-borohidruro s3dico, diborano, isoprop3xido aluminico en alcohol y similares.
5. Los compuestos del presente invento en donde Y es hidroxilo y R¹⁶ es metilo, o sea los 16-metil-21-hidroxi-prognadionos, se convierten en sus 21-3steros, 17-alfa, 21 orto3steros y 17alfa, 21-cetalos an3logos, tal como se representa en la figura I, etapa 4 y tal como se expone en la patente estadounidense 3.116.289 o 3.280.159 que se incorpora aqu3 como referencia. En resumen, los 16,21-dimetil-17,21-hidroxi-progna-1,4-dionos se tratan con un alcano gem-dimetoxi de C₁ a C₆ lineal o ramificado (para formar el 17 alfa,21-cetal), un cloruro de 3cido carbox3lico de C₂ a C₆, 3cido carbox3lico o anh3drido de 3cido carbox3lico (para formar el 21-3ster) o un orto3ster (para formar el 17 alfa,21-orto3ster) t3picamente en presencia de un catalizador 3cido. En los ejemplos de esta patente puede obtenerse una descripci3n mas completa de
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

este método para la preparación y aislamiento de los compuestos del presente invento de fórmula (III)i en donde R^{21} es acilo de C_2 a C_6 lineal o ramificado o en donde OR^{17} y OR^{21} tomados conjuntamente forman el radical

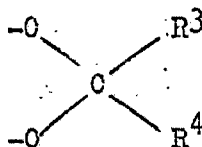
5.



10.

en donde R^3 es alquilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado y R^4 es alcóxido de C_1 a C_6 lineal o ramificado y en donde R^{16} es metilo o R^{16} y OR^{17} tomados conjuntamente forman el radical

15.

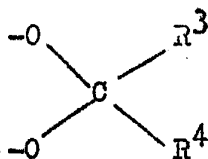


20.

en donde R^3 es hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado y R^4 es igual o distinto a R^3 tal como se ha definido anteriormente o es alcóxido de C_1 a C_6 lineal o ramificado o R^3 y R^4 tomados junto con el átomo de carbono de dicho radical es alquilo heterocíclico de C_4 a C_9 con un átomo heterocíclico que es oxígeno. Los compuestos del presente invento de la fórmula (III)iii en donde

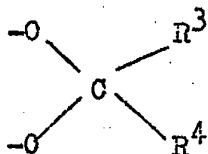
25.

Z es halo pueden sintetizarse a partir de los compuestos del presente invento de la fórmula (III)ii en donde Z se toma conjuntamente con OR^{17} para formar el radical



5. on donde R^3 tiene el significado antes indicado y R^4 es alcóxido de C_1 a C_4 lineal o ramificado por reacción con un haluro de triarilmetilo, de preferencia trifenilmetilcloruro en un disolvente orgánico inerte, de preferencia en un disolvente orgánico apolar, tal como cloruro de metileno. (página 9, etapa reaccional 5). Típicamente esta reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la del ambiente y alrededor de $50^\circ C$ durante unos 30 minutos a alrededor de 48 horas. Los compuestos formados a partir de esta reacción son los compuestos de la fórmula (III) en donde Z es halo y R^{17} es acilo de C_2 a C_6 lineal o ramificado. Siguiendo un procedimiento alternativo, los compuestos de la fórmula (III)iii en donde Z es halo, pero en donde R^{16} y OR^{17} se toman conjuntamente para formar el radical
- 10.
- 15.

20.



- on donde R^3 y R^4 tienen el significado antes indicado, se forman sustituyendo primero el compuesto 21-hidroxi-, o sea los compuestos de la fórmula (III)i en donde Z es hidroxilo, por un grupo que es un grupo de partida. En el arte anterior son bien conocidos diversos grupos (de partida) fácilmente
- 25.

- desplazables y son, de preferencia, los grupos de tosilo (para-toluensulfonilo) y mesilo (metansulfonilo). La sustitución de un grupo partiente por un grupo hidroxil en reacciones de esteroides y en general en reacciones orgánicas se describe con detalle en Fieser y Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc., 1967, por ejemplo en página 662 y en sus ejemplos. El desplazamiento del grupo 21-partiente progna-1,4-diones sustituido se lleva a cabo a temperaturas elevadas. Este desplazamiento se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 75° y alrededor de 175° C, de preferencia entre 120° y 140° C durante unos 30 minutos a alrededor de 48 horas en un disolvente orgánico polar. El disolvente se elige de modo que disuelva el grupo partiente progadiono sustituido y la fuente de halógeno, típicamente una sal de haluro tal como cloruro sódico, cloruro potásico, bromuro lítico, yoduro lítico y similares, de preferencia cloruro lítico.
- Alternativamente, los compuestos del presente invento de la fórmula (III)ii en donde Z es el radical OC(O)R en donde R tiene el significado antes indicado pueden formarse a partir de los compuestos del presente invento de la fórmula (III)i mediante una simple reacción de esterificación utilizando, de preferencia, un cloruro de ácido en presencia de un aceptor de ácido. Estas esterificaciones son bien conocidas en el arte anterior y se describen en, por ejemplo, Steroid Reactions, C. Djerassi, Ed., Holden-Day Inc, 1963, e ilustradas en sus ejemplos.

Los presentes corticoides se distinguen por su

- efectividad como agentes anti-inflamatorios tópicos. Sin embargo es bien conocido que los corticoides exhiben, por lo general, actividad sistémica indeseable. Los compuestos del presente invento son agentes anti-inflamatorios tópicos sorprendentemente potentes pero tienen poca o ninguna actividad sistémica. En particular, los presentes compuestos exhiben baja actividad sistémica en la rata según medición en ensayos corrientes, por ejemplo Rat Thymolitic Assay. No obstante exhiben elevada actividad tópica en los humanos según medición en el Staughton-McKenzia Assay (Human Vasocconstrictor Assay). A pesar de que pueden producirse efectos sistémicos tal como atrofia adrenal, efectos mineralocorticoides y desordenes colagónicos con grandes dosis de los actuales compuestos cuando se administran durante un largo período de tiempo, la relación favorable de la actividad tópica/sistémica de los presentes compuestos permite el empleo de pequeñas dosis tales que se minimicen estos efectos sistémicos. Esta combinación de elevada actividad anti-inflamatoria tópica asociada con una actividad sistémica inapreciable hace que los presentes compuestos sean altamente apropiados para aliviar los trastornos inflamatorios.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- El presente invento se refiere también a un método para tratar síntomas asociados con desordenes inflamatorios, cuyo método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto elegido entre los representados por las fórmulas (I), (II) y (III), o una composición farmacéutica que incorpore este compuesto o compuestos en calidad de ingrediente activo.
- 25.

El presente invento se refiere también a composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios. Estas composiciones comprenden una cantidad efectiva de un compuesto ologido entre los representados por las fórmulas (I), (II) y (III) en mezcla con un vehículo atóxico farmacéuticamente aceptable.

5.

Los portadores o vehículos de medicamento para aplicación tópica de los esteroides del presente invento incluyen cremas, ungüentos, lociones, emulsiones, soluciones y similares. Por ejemplo, un ungüento apropiado para aplicación tópica de los compuestos del presente invento contiene del 15 al 45% de un alcohol graso saturado con 16 a 24 átomos de carbono tal como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behénico y similares y del 45 al 85 por ciento en peso de un disolvente glicólico tal como propilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, y sus mezclas. El ungüento puede contener también del 0 al 15% en peso de un plastificante, tal como polietilenglicol, 1,2,6-hexantriol, sorbitol, glicerol y similares; del 0 al 15% en peso de un agente de acoplamiento tal como un ácido graso saturado con 16 a 24 átomos de carbono, por ejemplo ácido esteárico, ácido palmítico, ácido behénico, un amida de ácido graso, por ejemplo, oleamida, palmitamida, estearamida, behenamida y un éster de un ácido graso con 16 a 24 átomos de carbono tal como monoestearato de sorbitol, monoestearato de polietilenglicol, polipropilenglicol o el mono-éster correspondiente de otros ácidos grasos tal como ácido oleico y ácido palmítico; y de 0 al 20% en peso de un penetrante, tal como sulfóxido de dimo-

10.

15.


20.

25.

tilo, dimetilacetamida, dimetilformamida y similares.

5. La concentración del esteroide cortical en las composiciones farmacóticas apropiada para aplicación tópica variará según la actividad particular del esteroide utilizado en conexión con el estado del sujeto que ha de tratarse. En general se utilizan, ventajosamente, preparados tópicos conteniendo de 0,005 a 1% en peso del esteroide activo.

10. En la descripción y reivindicaciones se aplican las definiciones siguientes:

La línea sinuosa () utilizada en las fórmulas indica que el sustituyente unido a estas posiciones puede estar en la configuración (alfa) o (beta).

15. La línea de trazos (—) utilizada en las fórmulas indica que el sustituyente unido a estas posiciones se encuentra en la configuración alfa.

La línea continua (————) utilizada en las fórmulas indica que el sustituyente unido a estas posiciones se encuentra en la configuración beta.

20. El término "alquilo de C₁ a C₆ lineal o ramificado" define hidrocarburos alifáticos conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo todos sus isómeros. Típicamente estos grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, n-amilo, 2-metilbutilo, etc.
25. De modo análogo el término "alquilo de C₁ a C₄ lineal o ramificado" define aquellos hidrocarburos alifáticos de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "aciloxilo de C₂ a C₇ lineal o ramificado" se refiere a aquellos ésteres utilizados en el arte

del esteroide cortical con 2 a 7 átomos de carbono, incluyendo el radical $-O-C=O$, o sea, derivándose de ácidos alcanoicos o fonil-carboxílicos. Los grupos aciloxílicos típicos, expresados como el éster, incluyen, por ejemplo, acetato, propionato, butirato, valorato, benzoato y similares.

5.

De modo análogo, la expresión "acilo de C_2 a C_6 lineal o ramificado" se refiere a aquellos hidrocarburos alifáticos que comportan el radical >C=O y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo todos sus isómeros. Los grupos de acilo típicos son acetilo, propionilo, n-butirolilo y similares.

10.

Con "alquilo heterocíclico de C_4 a C_9 con un átomo heterocíclico que es oxígeno" se define los heterociclos saturados con 4 a 9 átomos de carbono conteniendo un heteroátomo de oxígeno, por ejemplo tetrahydrofurano, pirano y similares opcionalmente sustituidos por los grupos metílico, etílico y similares.

15.

Los compuestos de la fórmula (III) en donde Y y Z no son idénticos se encuentran en dos formas epiméricas, o sea la forma 2l(R) y 2l(S). Por consiguiente, toda la nomenclatura, fórmula y exposición de esta descripción tiene por objeto referirse a ambas formas y sus mezclas, a menos que se indique de otro modo. En algunos ejemplos ilustrativos se exponen compuestos epiméricos puros, pero sus configuraciones absolutas son desconocidas, por ejemplo los compuestos epiméricos alfa o beta. Así pues, los compuestos se identifican como Epimero A o Epimero B para denotar una forma epimérica pura pero no identificada con

25.

respecto a la configuración.

EJEMPLO 1.

Ortoacetato 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-tri-
hidroxi-16alfa-metil-2-1-metilonprogna-1,4-dion-3,20-diona-
-17,21-metilico

5.

a) Una mezcla de 6alfa,9alfa-difluoro-11-
beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metilonprogna-1,4-dion-3,20-
-diona (flumetasona) (1 g) y monohidrato de ácido para-
toluensulfónico (0,5 g) en ortoacetato trimetilico (20 cc)
10. y benceno (30 cc) se destila lentamente (baño de 90°C)
para separar en agua azotrópicamente hasta que la cromo-
grafía de capa delgada indica que no queda material de par-
tida. Se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad, se
suspende el residuo en benceno y se filtra. Se aísla el
15. material por filtración y se recrystaliza en metanol/ clo-
ruro de metileno, lo que da ortoacetato 6alfa,9alfa-di-
fluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metilprogna-
-1,4-dion-3,20-diona-17,21-metilico (0,42 g).

20.

b) Se disuelve el intermedio 17,21-orto-
acetato de la parte a) (150 mg) en una solución de etanol
(10 cc) y formaldehído acuoso al 37% (2,5 cc), y se trata
con bicarbonato sódico (50 mg) a 80°C durante 16 horas
bajo atmósfera de nitrógeno. Se vierte la mezcla reaccional
en hielo-agua y se recoge el precipitado resultante por
25. filtración y se lava con agua. Se somete el material bruto
a cromatografía de capa delgada preparativa (metanol/cloro-
formo al 2%) del que se aísla un material identificado como
el aducto 21-metilónico del epígrafe (75 mg, punto de
fusión 218-222°C en acetona/hexano).

Con preparación similar, pero sustituyendo trietil-ortopropionato por trimetil-ortoacetato se obtiene:

5. ortopropionato 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metil-21-metilenpregna-1,4-dien-3,20-diona-17,21-etílico, punto de fusión 234-237° C.

10. Con preparación similar, pero sustituyendo 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa-21-trihidroxi-16alfa-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona-17,21-acetonida por el ortoacetato del ejemplo 1a) se obtiene:
6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metil-21-metilenpregna-1,4-dien-3,20-diona-17,21-acetonida, punto de fusión 223-226° C (descomposición).

EJEMPLO 2.

15. Éter 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxi-21-metilenpregna-1,4-dien-3,20-diona-16,17-acetonida-21-metílico

20. Se adiciona bicarbonato potásico (250 mg) a una solución de éter 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona-16,17-acetonida-21-metílico (éster fluscinolón-acetonida-21-metílico) (250 mg) en etanol (20 cc) y formalina (10 cc).
25. Se calienta la mezcla bajo nitrógeno a 90°-100° C durante 16 horas, después de lo cual se separa parte del disolvente mediante evaporación y se adiciona agua. Se filtra el producto bruto, se seca y se purifica mediante cromatografía de capa delgada preparativa, revolándose dos veces con metanol en cloroformo al 3%. De este modo se obtienen 115 mg, punto de fusión 235-242° C, del producto del opi-

grafo.

Con preparación similar, pero utilizando otro éster pregnadion-21-alquílico se obtiene el compuesto siguiente:

5. Éster 6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 16alfa, 17alfa, 21-tetrahidroxi-21-metilonpregna-1, 4-dion-3, 20-diona-16, 17-acetonida-21-tetrahidropiran-2-ílico, punto de fusión 208-210°C, se congela, refunde a 280-285°C.

EJEMPLO 3.

10. 6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa-dihidroxi-16alfa, 21-dimetilpregna-1, 4-dion-3, 20, 21-triona-17-acetato.

15. Una solución de 6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17-alfa, 21-trihidroxi-16alfa-metil-2-metilon-pregna-1, 4-dion-3, 20-diona-17, 21-metil-ortoacetato (ejemplo 1) (650 mg) en 40 cc de ácido acético acuoso al 50% se calienta a 90°C durante una hora bajo atmósfera de nitrógeno. Después que se ha evaporado la mayor parte del ácido acético se adiciona agua y se deja enfriar la mezcla en hielo. Se recoge el producto bruto sólido resultante por filtración, se lava con agua y se seca en vacío. Este material se somete a cromatografía de capa delgada preparativa, eluyéndose con metanol/cloroformo al 2,5%. Después de la recristalización del material recuperado en acetona/hexano, se obtienen 370 mg del producto del epígrafo
20. (punto de fusión 300°C).
- 25.

La sustitución de la 16-metil-17, 21-acetonida (ejemplo 1) por el 17, 21-ortoacetato en la reacción anterior ofrece

6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa-dihidroxi-16alfa, 21-

-dimetilpregna-1,4-diono-3,20,21-triona, punto de fusión 189-193° C.

EJEMPLO 4.

5. 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-metilpregna-1,4-diono-3,20,21-triona-16,17-acetonida.

10. Se disuelve óter 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxi-21-metilenpregna-1,4-diono-3,20-diona-15,17-acetonida-21-tetrahidropirano-2-ílico (40 mg) (ejemplo 3) en etanol (5 cc) y se adicionan 20 mg de monohidrato de ácido para-toluen-sulfónico. Después de una hora de agitación a la temperatura del ambiente se adiciona agua y se separa etanol mediante destilación en vacío. Se separa por filtración el producto del epígrafe (bruto), se lava con agua y se seca en vacío. El

15. producto se purifica mediante cromatografía de capa delgada preparativa (acetona al 12% en benceno), lo que da 10 mg del producto puro, (punto de fusión 299-301° C).

20. El compuesto del epígrafe anterior se prepara también utilizando los óteres 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxi-21-metilpregna-1,4-diono-3,20-diona-16,17-acetonida-21-alquílicos o cicloheteroalquílicos expuestos en el ejemplo 2 como sustrato en este procedimiento.

EJEMPLO 5.

25. 21a-cloro-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-16alfa,21-dimetilpregna-1,4-diono-3,20,21-triona-17-acetato.

Se adiciona una mezcla recién preparada de hipoclorito sódico acuoso al 5% (1 cc), t-butanol (2 cc) y ácido sulfúrico 1N (2 cc) a una solución de 6alfa,9alfa-

- difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metil-21-metil-
lonpregna-1,4-diono-3,20-diona-17,21-metil-ortoacetato
(ejemplo 1) (125 mg) en t-butanol (3 cc). Después de 10
minutos se adiciona agua y se filtra y seca el product.
5. Después de cromatografía de capa delgada preparativa (de-
sarrollada dos veces en acetona al 12,5% en benceno) se
obtienen 48 mg de 21a-cloro-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,
17alfa-dihidroxi-16alfa,21-dimetilpregna-1,4-diono-3,20,21-
triona-17-acetato puro, punto de fusión 260-261°C.
10. La sustitución de la 16,17-acetonida ilustrada
en el ejemplo 2 por el ortoacetato en la reacción anterior
da 21a-cloro-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,-17alfa-
trihidroxi-21-metilpregna-1,4-diono-3,20,21-triona-16,17-
acetonida, punto de fusión 228-233°C (descomposición).
15. La sustitución de la 17,21-acetonida del ejem-
plo 1 por el 17,21-ortoacetato anterior da la 21a-cloro-
6-alfa,9alfa-difluoro-11-beta,17alfa-dihidroxi-16,21-di-
metil-pregna-1,4-diono-3,20,21-triona, punto de fusión
206-207°C.
20. EJEMPLO 6.
21a-bromo-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa-dihidroxi-
-16alfa,21-dimetilpregna-1,4-diono-3,20,21-triona-17-acetato.
- So adiciona N-bromosuccinimida (239 mg) en
t-butanol (15 cc) y ácido sulfúrico 1N acuoso (12 cc) a una
solución de ortoacetato 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,-
21-trihidroxi-16-alfa-metil-21-metilonpregna-1,4-diono,3,20-
diona-17,21-metilico (ejemplo 1) en t-butanol (15 cc).
Se adiciona agua (200 cc) después de diez minutos y,
después de enfriamiento, se separa por filtración el pro-
- 25.

ducto bruto del opígrafo. Esto se purifica mediante cromatografía de capa delgada preparativa (desarrollada dos veces en metanol al 2% en cloroformo) seguida de cristalización en acetona/hexano, punto de fusión 232-234° C (descomposición).

5.

EJEMPLO 7.

21a-cloro-6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-16alfa, 21-dimetilpregna-1, 4-dieno-3, 20-diona-17-acetato, Epímero B.

10.

A 21a-cloro-6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17-alfa-dihidroxi-16alfa, 21-dimetilpregna-1, 4-dieno-3, 20, 21-triona-17-acetato (155 mg) (ejemplo 5) en una mezcla de cloruro de metileno/metanol (2:1, 15 cc) a -20° C se adiciona borohidruro sódico (5 mg) en metanol (1 cc),

15.

tiempo de reacción 30 minutos. Después de adicionar unas pocas gotas de ácido acético para destruir el reactivo en exceso, se separan los disolventes mediante destilación y se recoge el residuo en acetato de etilo. Después de lavado acuoso y secado de la solución se separa el disolvente.

20.

Se obtiene el compuesto del opígrafo mediante cromatografía de capa delgada preparativa (metanol al 4% en cloroformo), punto de fusión 242-244° C (dosc.).

De modo análogo, utilizando las 3, 20, 21-trionas de los ejemplos 4-6 se prepara:

25.

6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-16alfa-21-dimetilpregna-1, 4-dieno-3, 20-diona-17-acetato,

Epímero B, punto de fusión 232-236° C, se congela, refunde a 251-267° C;

6alfa, 9alfa-difluoro-11beta-16alfa, 17alfa, 21-tetrahidroxi-

- 21-metilprogna-1,4-dion-3,20-diona-16,17-acetonida, punto de fusión 234-238° C, y
- 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16,21-dimetilprogna-1,4-diono-3,20-diona. Epímero A, punto de fusión 214-218° C; Epímero B, punto de fusión 196-197° C.

EJEMPLO 8.

6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21a-trihidroxi-16alfa,21-dimetilprogna-1,4-diono-3,20,21-triona-17,21a-bis-acetato.

10. Se adiciona acetato sódico (250 mg) a una solución del compuesto 21a-bromo-17-acetoxi del epígrafo del ejemplo 6³ (140 mg) en dimetilformamida (10 cc) y se deja reposar la mezcla durante una noche a la temperatura del ambiente. Después de dilución con agua se extrae el producto con acetato de etilo, el cual se lava luego con
15. agua, se seca con sulfato sódico y se separa por destilación en vacío. Se obtiene el compuesto del epígrafo puro (20 mg) mediante cromatografía de capa delgada preparativa del residuo, revelándose tres veces con metanol al 3,5% en cloroformo, seguido de cristalización en acetona-hexano,
20. punto de fusión 240-242° C (desc.).

EJEMPLO 9.

21a-cloro-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa,21-dimetilprogna-1,4-diono-3,20-diona-17,21-bis-acetato, Epímero B.

25. En una mezcla de piridina (4 cc) y anhídrido acético (1 cc) se disuelve 21a-cloro-6alfa,9alfa-difluoro-11beta-17alfa,21-trihidroxi-16alfa,21-dimetilprogna-1,4-diono-3,20-diona-17-acetato (130 mg), ejemplo 7. Después de una hora se adiciona agua helada y el producto preci-

pitado se lava y seca. El material del epígrafe se purifica mediante cromatografía de capa delgada preparativa (metanol al 1,5% en cloroformo), punto de fusión 224-229° C.

5. Con preparación similar, utilizando los ésteres ilustrados en el ejemplo 7, se obtiene:
6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa,-
21-dimetilpregna-1,4-dion-3,20-diona-17,21-bis-acetato,
Epímero B, punto de fusión 237-239° C; y
10. 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxi-
-21-metilpregna-1,4-dion-3,20-diona-16,17-acetonida-21-
-acetato, Epímero A, punto de fusión 288-293° C; y Epímero B,
punto de fusión 193-197° C, se congela, refunde a 240-242° C.

EJEMPLO 10.

15. 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21,21a-tetrahidroxi-
-16alfa,21-dimetilpregna-1,4-dion-3,20-diona-17,21-metil-
-ortoacetato-21a-acetato.

20. a) Se calienta Flumetasona (1 g) con ácido p-toluensulfónico (300 mg) y trimetil-ortoacetato (20 cc) en solución benzénica tal como se expone en el ejemplo 1, lo que da 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-
-16alfa-metilpregna-1,4-dion-3,20-diona-17,21-metil-orto-
acetato en rendimiento del 85% en peso.

25. b) Se calienta a 65° C durante 12 horas 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-
-metilpregna-1,4-dion-3,20-diona-17,21-metil-ortoacetato
(parte a) (820 mg) y bicarbonato sódico (400 mg) en metanol (50 cc) y formalina (50 cc). Se adiciona agua y se separa la mayor parte del metanol. Se separa por filtración el producto bruto sólido y se seca. El producto,

6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa, 21, 21a-tetrahidroxi-16-
alfa, 21-dimetilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona-17, 21-metil-orto-
acetato, se purifica mediante cromatografía de capa delgada
5. preparativa (metanol al 3% en cloroformo, desarrollado dos
veces) y se cristaliza en una mezcla de acetona/hexano,
punto de fusión 293-296° C.

c) Se hace reaccionar durante 15 horas en
anhídrido acético (1 cc) en piridina (5 cc) 6alfa, 9alfa-
-difluoro-11beta, 17alfa, 21, 21a-tetrahidroxi-16alfa, 21-di-
10. metilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona-17, 21-metil-ortoacetato
(parte b) (175 mg). Se vierte la mezcla reaccional en
agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto
con sulfato sódico y se separa el disolvente mediante eva-
poración. Se obtiene el producto del epígrafe mediante
15. cromatografía de capa delgada (metanol al 3% en cloroformo,
triple desarrollo), punto de fusión 178-184° C.

EJEMPLO 11.

6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-16alfa, 21-
-dimetilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona-17, 21-metil-ortoacetato
20. (Epímero A).

Una solución de 6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17-
alfa, 21-trihidroxi-16alfa, 21-dimetilpregna-1, 4-dien-3, 20-
-diona (Epímero A) (190 mg) (ejemplo 7) y monohidrato de
ácido para-toluensulfónico (40 mg) en trimetil-ortoacetato
25. (10 cc) y benceno (30 cc) se destila lentamente (baño a
75° C) para separar azeotrópicamente el agua hasta que la
cromatografía de capa delgada indica que se ha completado
la reacción. Luego se separa la mayor parte del disolvente
restante mediante destilación en vacío. Se adiciona

acetato de etilo al residuo y se lava la solución con bicarbonato sódico diluido, seguido de agua. Después se seca la solución sobre sulfato sódico y luego se evapora hasta sequedad, purificándose el producto bruto mediante cromatografía de capa delgada preparativa (metanol/cloroformo al 3%). Así pues, después de cristalización en acetona-hexano se obtienen 100 mg del producto del epígrafo (punto de fusión 210-211° C).

5.

EJEMPLO 12.

10. 21-cloro-6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa-dihidroxi-16alfa, 21-dimetilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona-17-acetato (Epímero A)

Se adicionó una solución de cloruro de tritilo (400 mg) en cloruro de metileno (5 cc) a 6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-16alfa, 21-dimetilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona-17, 21-metil-ortoacetato (Epímero B) (110 mg) (ejemplo 11). Después de calentarse a 40° C durante una hora se separa el disolvente, se aplica el residuo a placas de TLC preparativa y se revela dos veces en metanol al 2% en cloroformo. El producto del epígrafo purificado que de este modo se obtiene, se cristaliza en acetona/hexano, punto de fusión 243-246° C.

15.

20.

Con preparación similar, utilizando 21-metil-17, 21-ortooster ilustrado en el ejemplo 12 se obtiene:

25.

21-cloro-6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa-dihidroxi-16alfa, 21-dimetilpregna-1, 4-dien-3, 20-diona-17-propionato, punto de fusión 225-227° C (d).

EJEMPLO 13.

21-cloro-6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 16alfa, 17alfa-tri-

hidroxi-21-metilpregna-1,4-dion-3,20-diona 16,17-acetonida.

5. a) Se hace reaccionar una solución de 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxi-21-metil-pregna-1,4-dion-3,20-diona-16,17-acetonida (123 mg) en piridina (3 cc) con cloruro de metan-sulfonilo (0,1 cc) a 0° C. Después de 10 minutos se vierte la mezcla reaccional en agua helada y se extrae con cloroformo. La solución cloroformica de 21-mesiloxi-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-metilpregna-1,4-dion-3,20-diona-16,17-acetonida se lava con agua helada, se seca con sulfato sódico y se destila en vacío para separar los disolventes, lo que da un sólido bruto.

10. b) Se adiciona cloruro lítico (500 mg) a una solución de la 21-mesiloxi-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-metilpregna-1,4-dion-3,20-diona-16,17-acetonida de la etapa a) en dimetilformamida (5 cc). Después de calentamiento durante dos horas a 130° C se separa cierta dimetilformamida mediante destilación y se vierte la mezcla reaccional en agua helada. Se separa por filtración el producto del epígrafo, se lava con agua y se seca bajo vacío. La mezcla resultante de epímeros C-21 se separa mediante cromatografía de capa delgada preparativa (acetona al 15% en benceno); 44 mg, Epímero B, punto de fusión 300-4° C (desc.); 47 mg, Epímero A, punto de fusión 300-4° C (desc.).

EJEMPLO 14.

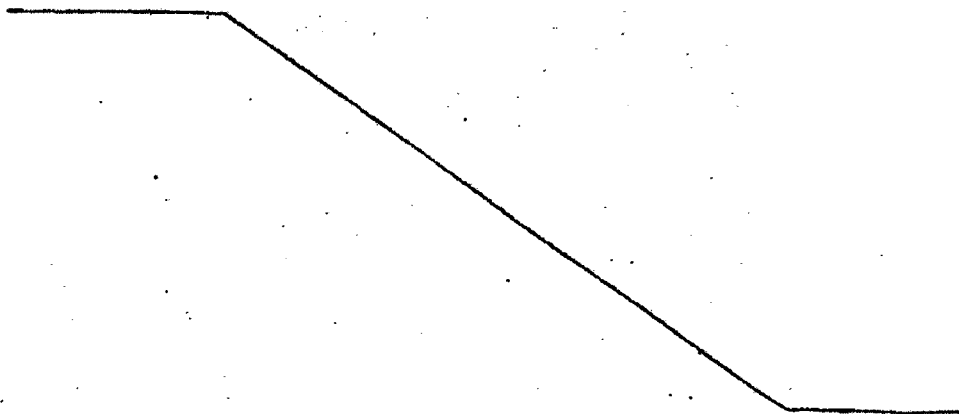
6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-metilpregna-1,4-dion-3,20,21-triona-16,17-acetonida.

En un matraz de 200 cc se calienta a 110° C,

- bajo alto vacío (0,1 mm de Hg) durante 1 hora, 470 mg de hidrato de 9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona-21-aldohido, con lo que se libera el aldohido libre. Se suspende el aldohido en 100 cc de éter seco a la temperatura del ambiente y se adicionan 25 cc de una solución de diazometano en éter (preparado a partir de 0,5 g de N-nitrosometil-urea siguiendo procedimientos corrientes). Se deja en agitación la solución resultante durante dos días, después de lo cual se considera completada la reacción según TLC. Se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad y se recrystaliza el residuo tres veces en acetona-hexano, lo que da 200 mg del producto puro del epígrafe, punto de fusión 299°-301°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 15.

15. En la preparación de cada una de las fórmulas siguientes se mezclaron los ingredientes con la excepción de propilonglicol con agitación a 80-85°C y luego se combinó con propilonglicol a una temperatura de 90-95°C. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura del ambiente con buena agitación.
- 20.



Concentración. porcentaje en peso

Designación de la fórmula	A	B	C	D	E
Ingredientes:					
5. Alcohol estearílico	25	25	28	25	25
Acido esteárico	5	5		5	5
Polietilenglicol ¹	-	5	5	-	5
Hoxantriol ²	-	5	5	-	5
Monoestearato de sorbitan	-	2	-	-	
10. Propilenglicol ³	70	60	60	-	40
Polietilenglicol ⁴	-	-	-	70	20

¹ Peso molecular, 6.000.

² 1,2,6-hexantriol

³ 1,2-propilendiol

15. ⁴ Peso molecular. 400.

Se mezcló 0,25 mg de 21a-cloro-6alfa, Salfa-difluoro-11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-16alfa, 21-dimetilprogna-1,4-diono-3,20-drona-17, 21-bis-acetato con 100 mg de la fórmula A, para formar una mezcla anti-inflamatoria altamente efectiva. Se disolvió el esteroide en 680 gm de propilenglicol a 90-95°C. Este se mezcló luego con una mezcla de los otros ingredientes a 60-85°C. Se enfrió la mezcla a la temperatura del ambiente con buena agitación, se mezcló con el resto del propilenglicol calentado a 45°C, se dejó sedimentar y se desairó durante una noche, se mezcló suavemente y se envasó en contenedores.

25.

EJEMPLO 16.

Utilizando el Croton Oil-Inflamed Rat Ear Intact se anestesian ratas de 21 días con éter y se unta

- la oreja izquierda con el material de prueba del modo siguiente: se aplican 0,05 cc del vehículo conteniendo el compuesto en solución a la superficie interna de la oreja y se aplican 0,05 cc del vehículo a la superficie externa. El vehículo está constituido por piridina al 20%, agua destilada al 5%, éter dietílico al 75% y aceite de croton al 1%. Las ratas del grupo testigo reciben únicamente el vehículo, cuyo vehículo sirve como el estímulo inflamatorio. Debido a que el agente inflamatorio y el material de prueba se administran conjuntamente, la prueba determina la capacidad del agente de prueba para prevenir el desarrollo de la inflamación, no la capacidad del agente para inhibir una inflamación pre-inducida. Se separan ambas orejas 6 horas después de aplicarse el agente y se punciona un trozo de tamaño uniforme de cada oreja con un perforador de corcho N° 4. Luego se pesan los trozos de oreja.

- El aumento en peso del trozo punzonado de la oreja izquierda (inflamada) sobre la derecha (testigo no inflamado) sirve como el punto final de la prueba.

Prueba para la actividad timolítica

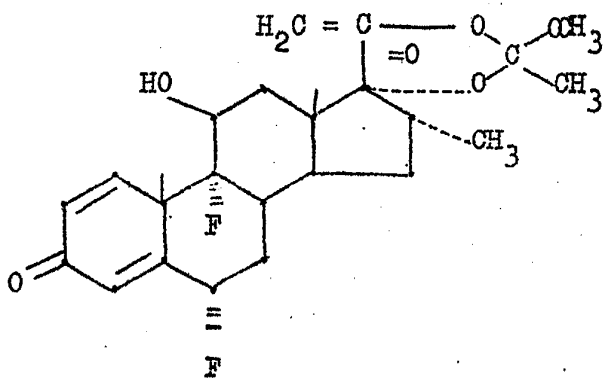
- Ratas macho intactas con un peso, normalmente, de 70-800 gramos reciben el material de prueba subcutáneamente en 0,5 cc de carboximetilcelulosa (CMC) cada día durante dos días (para determinar la actividad timolítica). En la mañana del tercer día (a la hora 0), las ratas reciben el material de prueba por tercera vez, seguido de la inyección en la pata posterior derecha de 0,05 cc de solución al 1% de carrageenan. Esto hace que se inflame la pata.

Se sacrifican las ratas a la hora 4, en cuyo momento se extraen ambas patas posteriores y se posan por separado. Se extrae también la glándula timo y se posa. Para determinar la actividad timolítica se calcula la relación de timo media (mg de peso de timo/gramos de peso corporal).

En general la actividad anti-inflamatoria es paralela a la actividad timolítica. En la tabla que sigue se exponen los datos de las actividades tópica y timolítica para diversos compuestos del presente invento.

TABLA
EFECTOS SISTEMICOS REDUCIDOS RELATIVOS A LA
ACTIVIDAD TOPICA Y ANTI-INFLAMATORIA PARA
PREGNA-1,4-DIENOS 21-HOMOLOGADOS DEL PRESENTE
INVENTO

Compuesto	Potencia sistémica (Rat Thymolysis Assay, Hydrocortisono = 1)	Potencia tópica (Rat Ear Assay, Fluocinolona Acetonida = 1)
-----------	---	--



30

0,5

TABLA (Continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>Potencia sistémica</u> (Rat Thymolysis Assay, Hydrocortisone = 1)	<u>Potencia tópica</u> (Rat Ear Assay, Fluocinolona Acetonida = 1)
	< 2	2,0
	30	0,6
	< 7	0,2
	11	0,2

TABLA (Continuación)

Compuesto	Potencia sistémica (Rat Thymolysis Assay, Hydrocortisone = 1)	Potencia tóxica (Rat Ear Assay, Fluocinolona Acetonida = 1)
<p>Epimero B</p> <p>The structure shows a steroid nucleus with a hydroxyl group at C3, a methyl group at C10, and a methyl group at C13. At C17, there is a ketone group (=O) and a side chain consisting of a CH2 group bonded to a CH group. This CH group is bonded to a methyl group (CH3) and a hydroxyl group (OH). At C21, there is an acetoxy group (-OC(=O)CH3).</p>	35	0,2
<p>Epimero B</p> <p>The structure is similar to the first one, but the hydroxyl group at C17 is on the opposite side of the ring compared to the methyl group.</p>	20	0,3
<p>Epimero B</p> <p>The structure is similar to the first one, but the side chain at C17 is a dimethyl acetal group (-O-C(CH3)2-O-).</p>	40	1,0

TABLEA (Continuación)

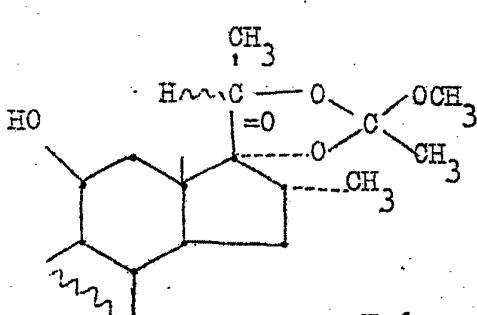
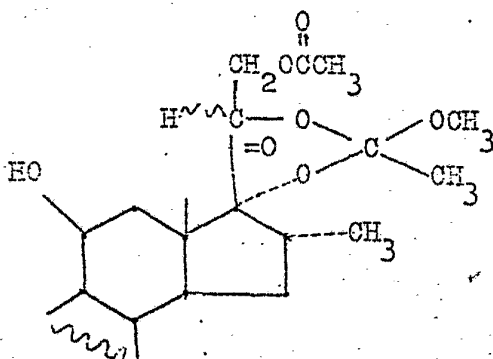
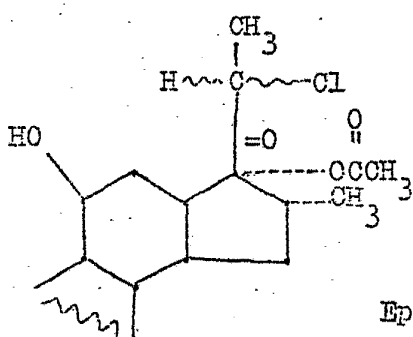
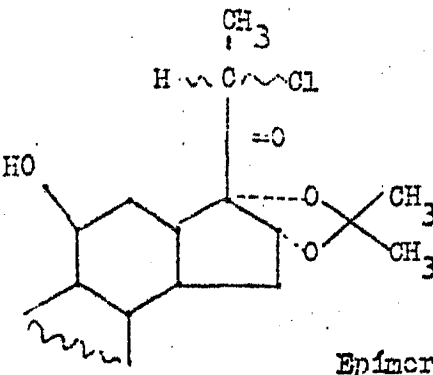
<u>Compuosto</u>	<u>Potencia sistónica</u> (Rat Thymolysus Assay, Hydrocortisena = 1)	<u>Potencia tópica</u> (Rat Ear Assay, Fluocinolona Acetonida = 1)
 <p>Epimero A</p>	150	1,2
	90	1,0
 <p>Epimero A</p>	4	0,6

TABLA (Continuación)

Compuesto	Potencia sistémica (Rat Thymolysus Assay, Hydrocortisona = 1)	Potencia tóxica (Rat Ear Assay, Fluocinolona Acetonida = 1)
 <p data-bbox="555 808 708 837">Epímero B</p>	1,3	0,4

EJEMPLO 17.

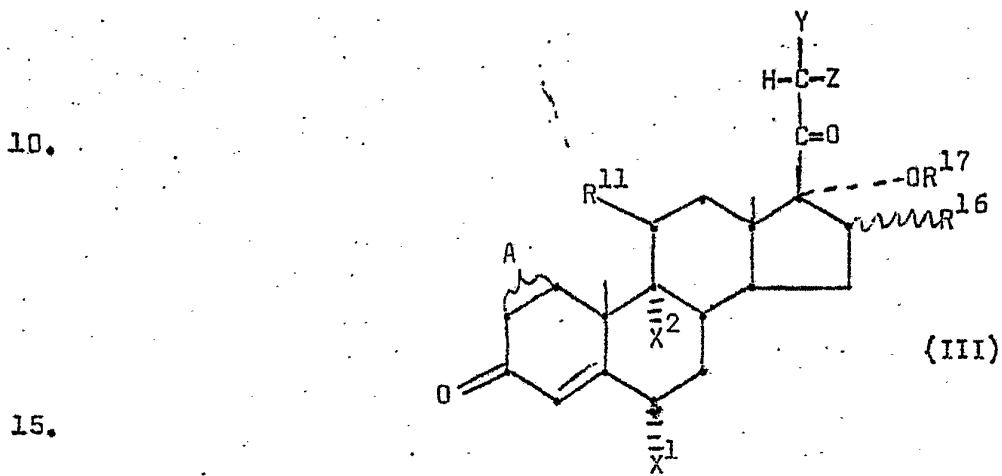
5. Se inyectaron subcutáneamente seis ratones Swiss-Webster (Simonsen) cada uno con un peso de 25 gramos con una solución de 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-etilpregna-1,4-dion-3,20,21-triona-16,17-acetonida en carboximetilcelulosa con una concentración de 10 cc/kg. La dosis fue de 25 mg/kg o alrededor de 0,625 mg/ratón. Se observaron cada día los ratones con respecto a la mortalidad durante 21 días. Murió un ratón. Por consiguiente la DL₅₀ es superior a 25 mg/kg.

10. Se utilizó el mismo procedimiento para hallar la DL₅₀ del 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-etil-21-etilpregna-1,4-dion-3,20-dion-17,21-etil-ortoacetato metílico. La DL₅₀ para este compuesto resultó ser también superior a 25 mg/kg.

REIVINDICACIONES

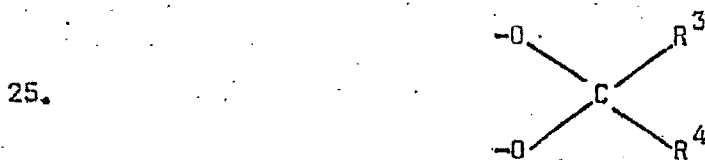
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de corticosteroides derivados de ciclopentanofenantreno, de la fórmula general



en donde

20. R^{11} es hidroxilo;
 X^1 y X^2 son flúor;
 R^{16} es metilo;
 R^{17} es, independientemente, hidrógeno, o acilo de C_2 a C_6 lineal o ramificado o R^{16} y OR^{17} tomados conjuntamente son el radical



en donde R^3 es hidrógeno, alquilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado, y R^4 es igual o distinto a R^3 tal como se ha definido anteriormente o es alcoxilo de C_1 a C_6 lineal o ramificado

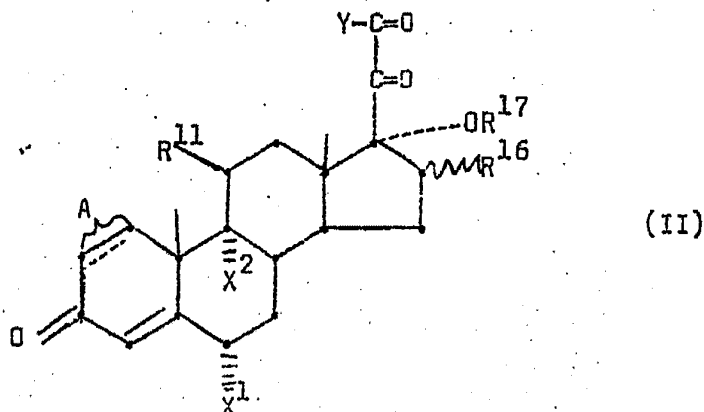
o R^3 y R^4 tomados junto con el átomo de carbono de dicho radical son alquilo de C_4 a C_9 heterocíclico con un átomo heterocíclico que es oxígeno; Y se elige del grupo de metilo, halo-
me ilo y el radical $-CH_2OC(O)R$ en donde R es alquilo de C_2 a C_6 lineal o ramificado; Z es, independientemente, aciloxilo de C_1 a C_7 lineal o ramificado, hidroxilo o halo o Z y OR^{17} tomados juntos son el radical



en donde R^3 y R^4 tiene el significado antes indicado; y A es un doble enlace;

caracterizado porque comprende tratar un compuesto de la fórmula (II)

15.



20.

en donde R^{11} , X^1 , X^2 , R^{16} , R^{17} y y A tienen el mismo significado expresado antes, con borohidruro sódico para obtener el compuesto de la fórmula (III) en donde Z es hidroxilo.

25.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una varia te de su realización comprende tratar el citado compuesto de la fórmula (II) en donde Z es hidroxilo con un ácido carboxílico or-

gánico de C₁ a C₆ lineal o ramificado, cloruro de ácido o anhidrido para obtener un compuesto de la fórmula (III) en donde Z es aciloxilo de C₂ a C₇ lineal o ramificado a tratar, alternativamente, el compuesto de la fórmula (III) en donde Z es hidroxilo consecutivamente con un cloruro de ácido sulfónico y luego con un haluro alcalino o alcalinotérreo para obtener un compuesto de la fórmula (III) en donde Z es halo.

5. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en otra variante de su realización comprende tratar un compuesto de la citada fórmula (III) en donde Z y OR¹⁷ son tomados conjuntamente, con un haluro de tritilo para obtener un compuesto de la fórmula (III) en donde Z es halo.

10 4. Un procedimiento para la preparación de corticosteroides derivados de ciclopentanofenantreno.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 44 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 1 SEP. 1979

P. a. JAIME ISERN

P. P.


Emisor: JESUS PICAZO