

484-101

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

18 ES 11 21

NUMERO
FECHA DE PRESENTACION <b>- 1 SET. 1979</b>

19 A1

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.  
(CASE PA 289617)

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES: 41 NUMERO	42 FECHA	43 PAIS
893.631	5 Abril 1978	U.S.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 17/00 A61K 31/52	63 PATENTE DE LA OMS ES DIVISIONARIA Nº 479.268 de fecha 4 Abril 1979.
------------------------	---	--

44 TITULO DE LA INVENCION

**"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)

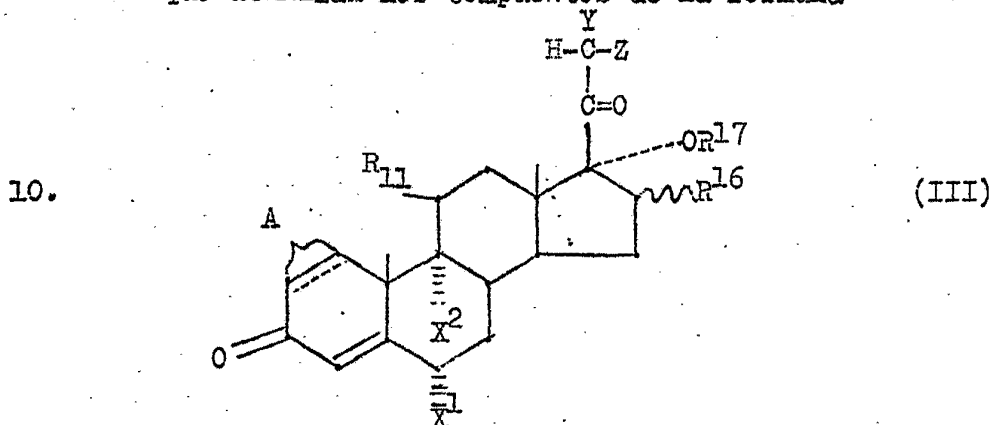
**SYNTEX (U.S.A.) INC.**

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

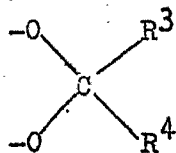


15.

en donde

- 15.
- 20.
- $R^{11}$  es hidroxilo;
  - $X^1$  y  $X^2$  son flúor;
  - $R^{16}$  es metilo;
  - $R^{17}$  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.

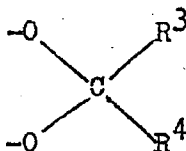


en donde

- $R^3$  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

- anteriormente o es alcoxilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineal o ramificado o bien
5. R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tomados junto con el átomo de carbono de dicho radical son alquilo heterocíclico de C<sub>4</sub> a C<sub>9</sub> con un átomo heterocíclico que es oxígeno;
- Y se origina del grupo metílico, halometílico y el radical -CH<sub>2</sub>OC(O)R en donde R es alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- Z es, independientemente, aciloxilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> lineal o ramificado, hidroxilo o halo, o bien
10. Z y OR<sup>17</sup> tomados conjuntamente son el radical

15.

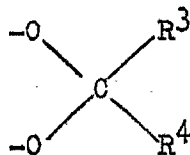


- on donde
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado antes indicado; y
- A es un doble enlace.
20. Las composiciones expuestas contienen nuevos compuestos de la fórmula (III) de modo que cuando Z es, independientemente, aciloxilo o hidroxilo de C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub> lineal o ramificado, Y se origina del grupo halometílico y el radical -CH<sub>2</sub>OC(O)R en donde R tiene el significado antes indicado con la salvedad de que cuando Y es metilo Z es halo.
25. Z es halo.

Una subclase preferida de compuestos dentro de la clase definida por la fórmula (III) son los compuestos en donde Z es hidroxilo, halo elegido del grupo cloro y bromo, o aciloxilo de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub> 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

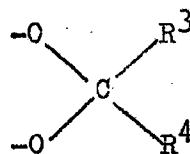
5.



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 alcoxilo 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.



en donde

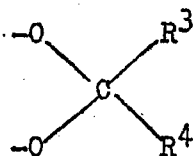
20.

$R^3$  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.

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.



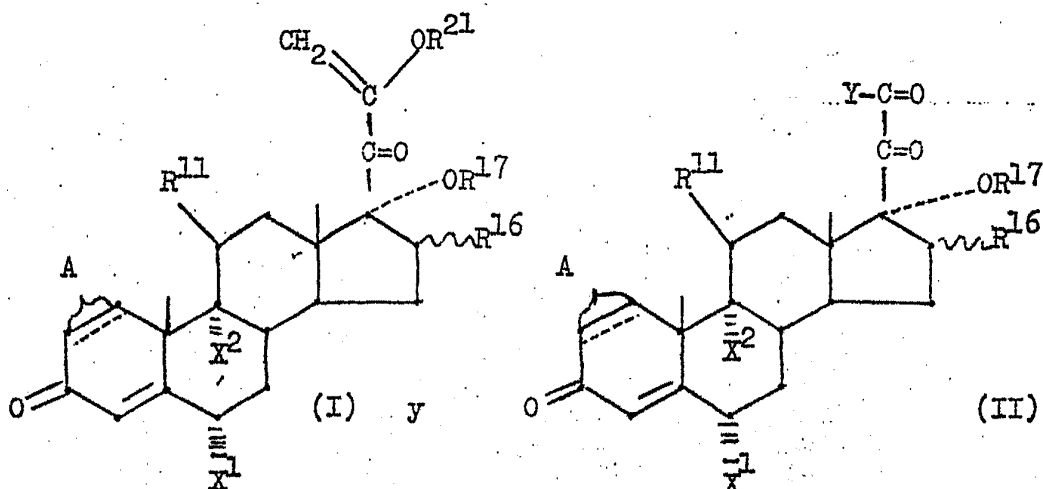
on donde  $R^3$  es igual a  $R^4$  y es alquilo de  $C_1$  a  $C_4$  lineal o ramificado, son también particularmente preferidos.

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.

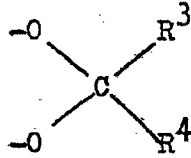
20.



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.

= 6 =



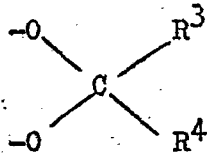
5.

en donde R<sup>3</sup> tiene el significado antes indicado y R<sup>4</sup> es alcoxilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineal o ramificado, con la salvedad de que cuando R<sup>17</sup> es hidrógeno, Y se elige del grupo halometílico y el radical -CH<sub>2</sub>OC(O)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<sup>17</sup> es acilo de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub> lineal o ramificado o aquellos en donde R<sup>16</sup> y OR<sup>17</sup> se toman conjuntamente para formar el radical

15.

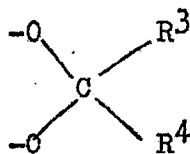


20.

preferentemente en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales y son alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> 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 acetoxi-

25.

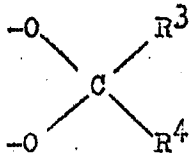
metílico y R<sup>17</sup> es acetoxilo o R<sup>16</sup> y OR<sup>17</sup> se toman conjuntamente para formar el radical



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

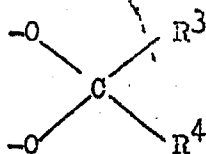
Los compuestos preferidos del presente invento, tal como defino la fórmula (I), son aquellos compuestos en donde  $OR^{17}$  y  $OR^{21}$  se toman juntos para formar el radical

5.



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

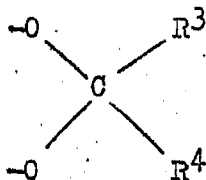
10.



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

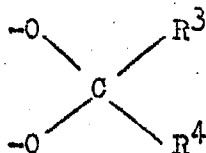
15.

20.



en donde  $R^4$  es alcóxido 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.

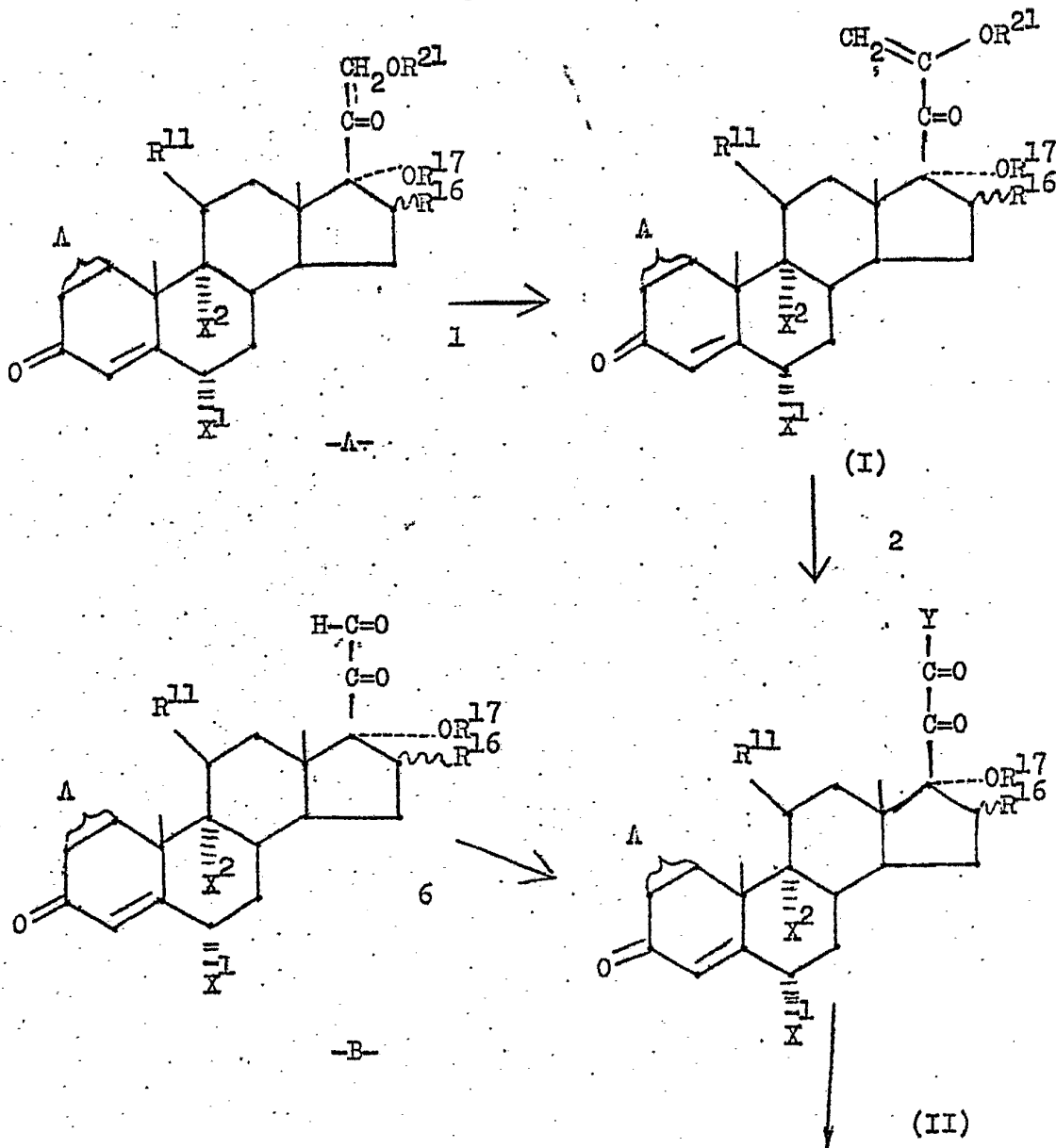
El método o los métodos de preparación de los

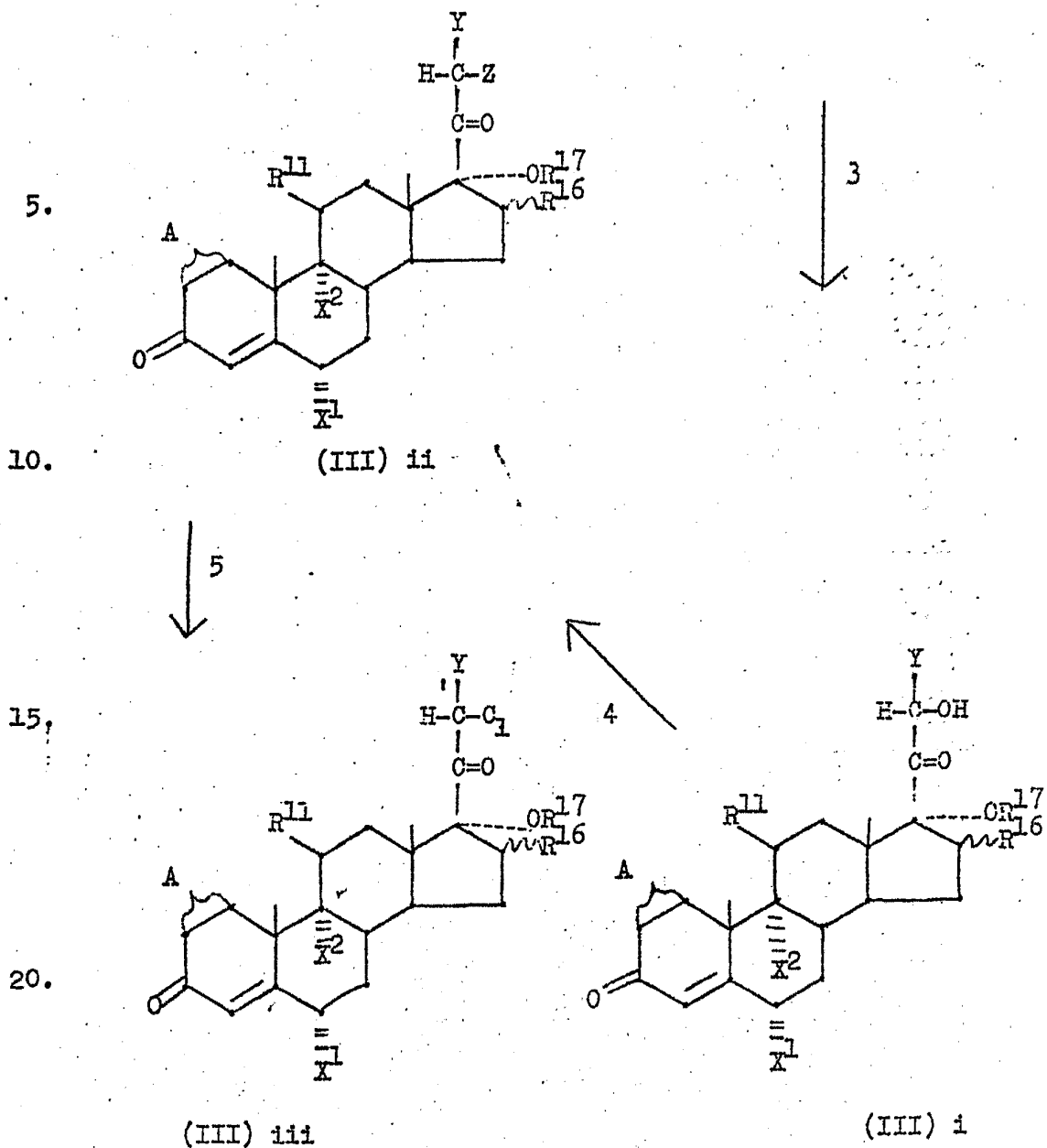
compuestos del presente invento resultarán mas fácilmente evidentes a partir de la descripción que sigue en conexión con los dibujos que se acompañan, en los que:

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

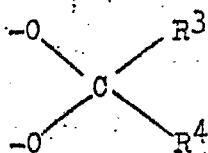




Haciendo referencia dichas fórmulas,  $R^{11}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{21}$ , Y, Z y A tienen el significado antes indicado. Los compuestos de partida preferidos para la preparación de los materiales del presente invento son aquellos esteroideos de la serie progestínica que tienen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

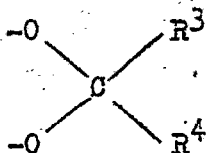
- del grupo carbonílico en C-20 activa, aparentemente, el átomo de carbono C-21 hasta una extensión suficiente como para permitir que entre en reacciones ulteriores. Así pues, en presencia de una base medianamente fuerte pueden introducirse diversos grupos en la posición C-21. Estos grupos incluyen el grupo alquilidénico 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. 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.



20.

en donde  $R^3$  tiene el significado antes indicado y  $R^4$  es igual a  $R^3$  o es alcóxido 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



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-

- otil-cetona, 3-pentanona y similares, los reactivos preferidos para la condensación con los compuestos de la fórmula A son las cetonas cicloalifáticas tal como ciclohexanona, ciclo-pentanona y similares, o las cetonas aromáticas tal como propionona, benzofonona y similares. En particular para formar los compuestos del presente invento se prefiere la reacción del compuesto A con formaldehído para formar un pregnano 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- $\text{CH}_2\text{OC(O)R}$  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  $60^\circ$  y  $120^\circ$  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  $\text{pK}_b$  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.
- 25.

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.

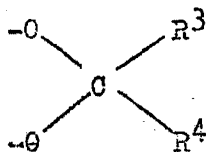
Los intermediarios 21-hidroxi resultantes, típicamente inestables pero aislables, en ocasiones denominados como hemiacetales (no expuestos) ceden fácilmente agua, proporcionando las 21-metil-20,21-diona, o sea los compues-

10.

tos de la fórmula (II).

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

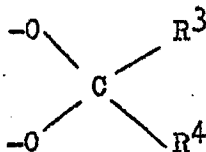
20.

anteriores de la fórmula (I) se hacen reaccionar con un ácido hipohaloso se forman las 21-hidroxi-halohidrinás 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 21a-haluro por un anión de una sal carboxilato de metal alcalino o alcalinotérreo en un disolvente apropiado da el éster 21a-carboxílico, o sea,
10. los compuestos de la fórmula (II) en donde Y es el radical  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}$  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 21-metilónico de la fórmula (I) y un catalizador ácido se calienta a una temperatura comprendida entre  $20^\circ\text{C}$  y alrededor de  $120^\circ\text{C}$ , 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 metilon-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-aldhído página 8 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  $0^\circ$  y  $25^\circ C$ ; durante un tiempo entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 48 horas.

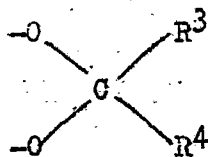
- Los 20,21-diona-pregnadienos ilustrados en la figura 1, fórmula (II), se convierten fácilmente en los compuestos del presente invento de la fórmula (III) en donde Y es metilo, halometilo o el radical  $-CH_2OC(O)R$  en donde R tiene el significado antes indicado y Z es hidroxilo mediante reducción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

De preferencia esta reducción se lleva a cabo mediante técnicas no-catalíticas utilizando borohidruro sódico en un disolvente prático 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 apreciará, que una serie de otros agentes reductores son reconocidos por los expertos en el arte como suficientemente selectivos para efectuar la reducción en el grupo C-21 ceto. Así pues pueden utilizarse en esta reacción, ilustrada en la páginas 8/9, etapa 3, hidruro de litio-aluminio, hidróxido de litio-tri-t-butoxi-aluminio, borohidruro potásico, borohidruro lítico, trimetoxi-borohidruro sódico, diborano, isopropóxido aluminico en alcohol y similares.

Los compuestos del presente invento en donde Y es hidroxilo y R<sup>16</sup> es metilo, o sea los 16-metil-21-hidroxi-prognadionos, se convierten en sus 21-ésteros, 17-alfa, 21 ortoésteros y 17alfa, 21-cetales análogos, 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 aquí como referencia. En resumen, los 16,21-dimetil-17,21-hidroxi-progna-1,4-dionos se tratan con un alcano gem-dimetoxi de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineal o ramificado (para formar el 17 alfa,21-cetal), un cloruro de ácido carboxílico de C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>, ácido carboxílico o anhídrido de ácido carboxílico (para formar el 21-éster) o un ortoéster (para formar el 17 alfa,21-ortoéster) típicamente en presencia de un catalizador ácido. En los ejemplos de esta patente puede obtenerse una descripción mas completa de

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

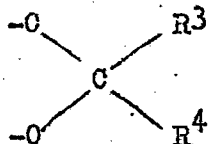
5.



10.

en donde  $R^3$  es alquilo de  $C_1$  a  $C_6$  lineal o ramificado y  $R^4$  es alcoxilo 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.

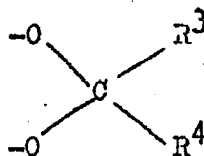


20.

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 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 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

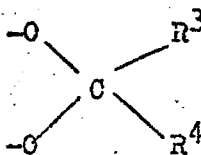
25.

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. en 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 triarilmotilo, de preferencia trifonil-motilcloruro 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  $50^\circ\text{C}$  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.



- en 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 hidroxilo 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 progestano-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 progestano 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 Stoughton-McKonzie Assay (Human Vasocnstrictor 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

10.

16 a 24 átomos de carbono tal como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behénico y similares y del 45

15.

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

20.

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


25.

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-

tilo, dimetilacetamida, dimetilformamida y similares.

5. La concentración del esteroide cortical en las composiciones farmacóuticas apropiada para aplicación tó-pica 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  $C_1$  a  $C_6$  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  $C_1$  a  $C_4$  lineal o ramificado" define aquellos hidrocarburos alifáticos de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "aciloxilo de  $C_2$  a  $C_7$  lineal o ramificado" se refiere a aquellos ésteres utilizados en el arte

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

10. 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  $\text{>C=O}$  y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo todos sus isómeros. Los grupos de acilo típicos son acetilo, propionilo, n-butirilo y similares.

15. 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 tetrahidrofurano, pirano y similares ocasionalmente sustituidos por los grupos metílico, etílico y similares.

20. 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  
25. 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

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. Ortoacetato 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-tri-  
hidroxi-16alfa-metil-2-1-metilonprogna-1,4-dion-3,20-diona-  
-17,21-metilico
- a) Una mezcla de 6alfa,9alfa-difluoro-11-  
beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metilonprogna-1,4-dion-3,20-  
-diona (flumotasona) (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 azoত্রপিকamente 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/ cloro-  
furo de metileno, lo que dá ortoacetato 6alfa,9alfa-di-  
fluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metilprogna-  
-1,4-dion-3,20-diona-17,21-metilico (0,42 g).
- b) Se disuelve el intermediario 17,21-orto-  
20. 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-  
forno 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 substituyendo trietil-ortopropionato por trimetil-ortoacetato se obtiene:

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

10. Con preparación similar, pero substituyendo 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-metilonpregna-1,4-dieno-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-metilonpregna-1,4-dien-3,20-diona-16,17-acetonida-21-metilico

20. Se adiciona bicarbonato potásico (250 mg) a una solución de éter 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona-16,17-acetonida-21-metilico (éter fluciclonol-acetonida-21-metilico) (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, revolviéndose 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-ilico, punto de fusión 203-210°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.

Una solución de 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metil-2-metilon-pregna-1,4-dion-3,20-diona-17,21-metil-ortoacetato (ejemplo 1) (650 mg)

15. 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

20. 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
25. (punto de fusión 300°C).

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-trihidrox-21-metilpregna-1,4-dion-3,20,21-triona-16,17-acetonida.

10. Se disuelve éster 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidrox-21-metilonpregna-1,4-diono-3,20-diona-15,17-acetonida-21-tetrahidropiren-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.

15. El 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 ésteres 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrahidrox-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-dihidrox-16alfa,21-dimetilpregna-1,4-dion-3,20,21-triona-17-acetate.

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-motilonpregna-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 producto.
5. Después de cromatografía de capa delgada preparativa (desarrollada 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-dion-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-dion-3,20,21-triona-16,17-acetonida, punto de fusión 228-233°C (descomposición).
15. La sustitución de la 17,21-acetonida del ejemplo 1 por el 17,21-ortoacetato anterior da la 21a-cloro-6-alfa,9alfa-difluoro-11-beta,17alfa-dihidroxi-16,21-dimetil-pregna-1,4-dion-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-dion-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-motilonpregna-1,4-dion,3,20-diona-17,21-metilico (ejemplo 1) en t-butanol (15 cc). So adiciona agua (200 cc) después de diez minutos y, después de enfriamiento, se separa por filtración el pro-
- 25.

ducto bruto del epígrafe. 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 epígrafe mediante cromatografía de capa delgada preparativa (metanol al 4% en cloroformo), punto de fusión 242-244°C (desc.).

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, refundido a 261-267°C;

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

-21-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona-16,17-acetonida,  
punto de fusión 234-238° C, y

5. 6alfa,9alfa-difluoro-11bota,17alfa,21-trihidroxi-16,21-  
-dimetilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Epímero A, punto de  
fusión 214-218° C; Epímero B, punto de fusión 196-197° C.

EJEMPLO 8.

6alfa,9alfa-difluoro-11bota,17alfa,21a-trihidroxi-16alfa,21-  
-dimetilpregna-1,4-dieno-3,20,21-triona-17,21a-bis-acetato.

10. Se adiciona acetato sódico (250 mg) a una solu-  
ción del compuesto 21a-bromo-17-acetoxi del epígrafo del  
ejemplo 6<sup>3</sup> (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 extraje el pro-  
ducto con acetato de etilo, el cual se lava luego con  
15. agua, se seca con sulfato sódico y se separa por destila-  
ción en vacío. Se obtiene el compuesto del epígrafo puro  
(20 mg) mediante cromatografía de capa delgada preparati-  
va 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-11bota,17alfa,21-trihidroxi-  
-16alfa,21-dimetilpregna-1,4-dieno-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-  
-11bota-17alfa,21-trihidroxi-16alfa,21-dimetilpregna-1,4-  
-dieno-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.

Con preparación similar, utilizando los ésteres

5. 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-tetra-hidroxi-  
-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 benecónica 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-ortoacetato 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,

5. 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  
preparativa (metanol al 3% en cloroformo, desarrollado dos  
veces) y se cristaliza en una mezcla de acetona/hexano,  
punto de fusión 293-296°C.

10. c) Se hace reaccionar durante 15 horas con  
anhídrido acético (1 cc) en piridina (5 cc) 6alfa, 9alfa-  
-difluoro-11beta, 17alfa, 21, 21a-tetrahidroxi-16alfa, 21-di-  
motilpregna-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 epígrafo mediante  
15. cromatografía de capa delgada (metanol al 3% en cloroformo,  
triple desarrollo), punto de fusión 176-184°C.

EJEMPLO 11.

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

25. 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  
(10 cc) y benceno (30 cc) se destila lentamente (baño a  
75°C) para separar azoত্রপিকamente 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

5. 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).

EJEMPLO 12.

10. 21-cloro-6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa-dihidroxi-16alfa, 21-dimetilprogna-1, 4-dion-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-dimetilprogna-1, 4-dion-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. Con preparación similar, utilizando 21-metil-17, 21-ortoester ilustrado en el ejemplo 12 se obtiene:
20. 21-cloro-6alfa, 9alfa-difluoro-11beta, 17alfa-dihidroxi-16alfa, 21-dimetilprogna-1, 4-dion-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 meten-sulfenilo (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 clorofórmica de 21-mesiloxi-6alfa,9alfa-difluoro-11beta,-16alfa,17alfa-trihidroxi-21-metilpregna-1,4-dion-3,20-diona-
10. -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.

- 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);
15. 44 mg, Epímero B, punto de fusión 300+° C (desc.); 47 mg, Epímero A, punto de fusión 300+° C (desc.).
20. 25.

EJEMPLO 14,

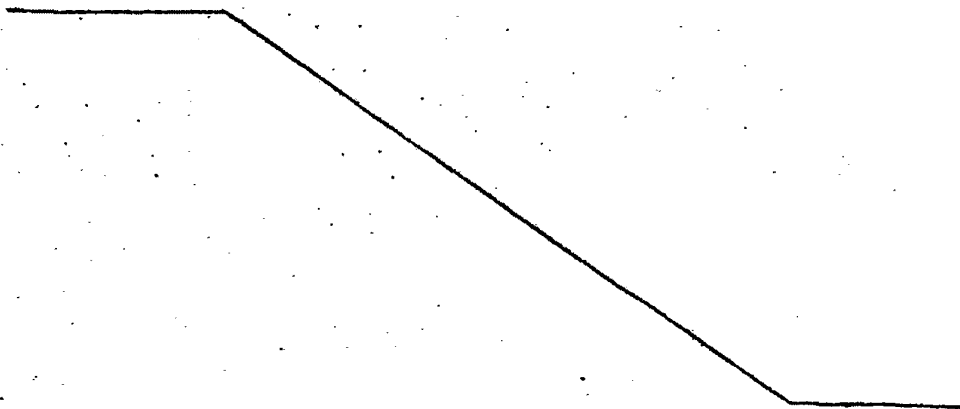
6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-metilpregna-1,4-dion-3,20,21-triona-16,17-acetonida.

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-dion-3,20-diona-21-aldohido, con lo que se libera el aldohido libre. Se suspende el aldohido en 100 cc
5. de éter seco a la temperatura del ambiente y se adicionan 25 cc de una solución de diazometano en éter (preparada 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<sup>o</sup>-301<sup>o</sup> C.
- 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 60-85<sup>o</sup> C y luego se combinó con propilonglicol a una temperatura de 90-95<sup>o</sup> C. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura del ambiente
20. con buena agitación.



Concentración, porcentaje on peso

Designación de la fórmula	A	B	C	D	E
<b>Ingredientes:</b>					
5. Alcohol estearílico	25	25	28	25	25
Acido esteárico	5	5		5	5
Polietilenglicol <sup>1</sup>	-	5	5	-	5
Hexantriol <sup>2</sup>	-	5	5	-	5
Monosteato de sorbitan	-	2	-	-	
10. Propilenglicol <sup>3</sup>	70	60	60	-	40
Polietilenglicol <sup>4</sup>	-	-	-	70	20

<sup>1</sup> Peso molecular, 6.000.

<sup>2</sup> 1,2,6-hexantriol

<sup>3</sup> 1,2-propilendiol

15. <sup>4</sup> Peso molecular, 400.

Se mezcló 0,25 mg de 21a-cloro-6alfa,9alfa-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 80-85° 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 anestesia 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 Nº 4. Luego se pesan los trozos de oreja.
- 5.
- 10.
- 15.

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.

20.

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 carragenan. Esto hace que se inflame la pata.
- 25.

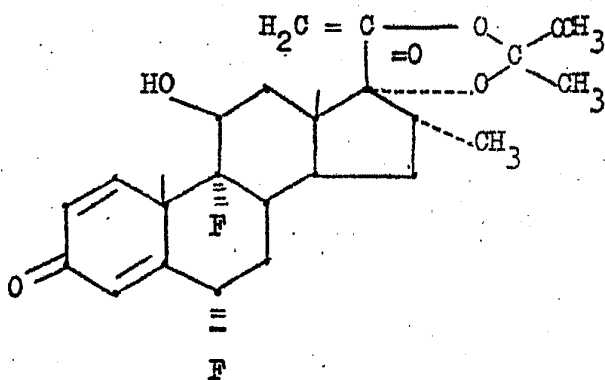
Se sacrifican las ratas a la hora 4, en cuyo momento se extraen ambas patas posteriores y se pesan por separado. Se extrae también la glándula timo y se pesa. Para determinar la actividad timolítica se calcula la relación de timo media (mg de peso de timo/gramos de peso corporal).

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

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

Compuesto	<u>Potencia sistémica</u> (Rat Thymolysis Assay, Hydrocortisone = 1)	<u>Potencia tópica</u> (Rat Ear Assay, Fluocinolona Acetonida = 1)
-----------	---	---



30

0,5

TABLA (Continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>Potencia sistémica</u> (Rat Thymolysus Assay, Hydrocortisone = 1)	<u>Potencia tónica</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 Thymolysus 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 wavy line at C13. At C17, there is a ketone group (=O) and a side chain consisting of a CH2 group with a methyl group (CH3) above it and a hydroxyl group (OH) to the right. At C20, there is a ketone group (=O) and an acetoxy group (-OC(=O)CH3) to the right. At C21, there is a methyl group (CH3) to the right.</p>	35	0,2
<p>Epimero B</p> <p>The structure is similar to the first one, but the side chain at C17 has a methyl group (CH3) above the CH2 group and a hydroxyl group (OH) to the left. The acetoxy group at C20 and the methyl group at C21 are the same.</p>	20	0,3
<p>Epimero B</p> <p>The structure is similar to the first one, but the side chain at C17 has a methyl group (CH3) above the CH2 group and a hydroxyl group (OH) to the left. At C21, there is a gem-dimethyl group (-C(CH3)2-) instead of a single methyl group.</p>	40	1,0

TABLA—(Continuación)

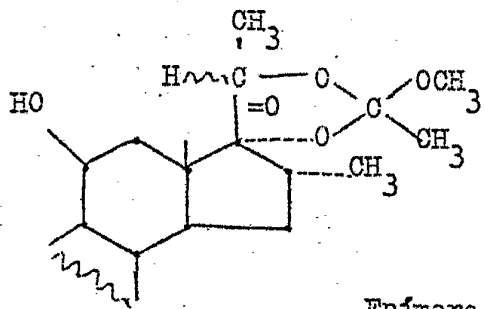
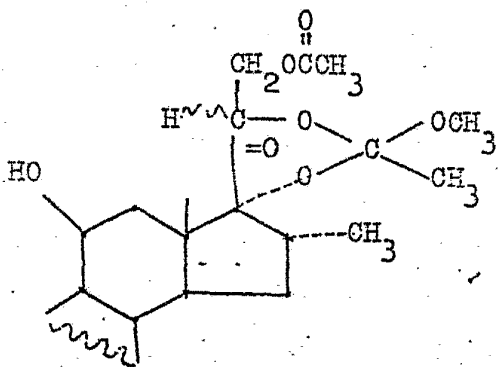
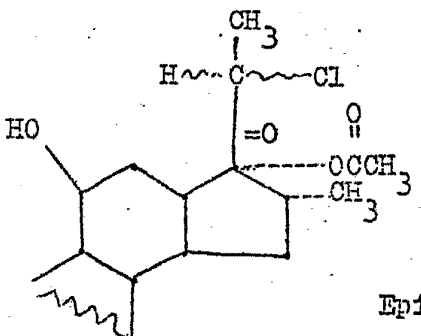
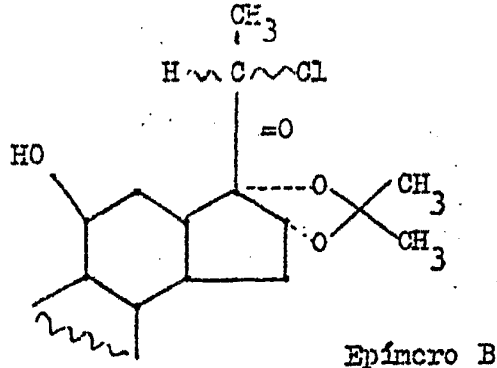
<u>Compuesto</u>	<u>Potencia sistónica</u> (Rat Thyrolysis Assay, Hydrocortisona = 1)	<u>Potencia tónica</u> (Rat Ear Assay, Fluocinolona Acetonida = 1)
 <p data-bbox="496 891 651 920">Epímero A</p>	150	1,2
	90	1,0
 <p data-bbox="528 1727 683 1762">Epímero A</p>	4	0,6

TABLE (Continuación)

Compuesto	Potencia sistémica (Rat Thymolysus Assay, Hydrocortisona = 1)	Potencia tónica (Rat Ear Assay, Fluocinolona Acetonica = 1)
 <p style="text-align: center;">Epímero B</p>	1,3	0,4

EJEMPLO 17.

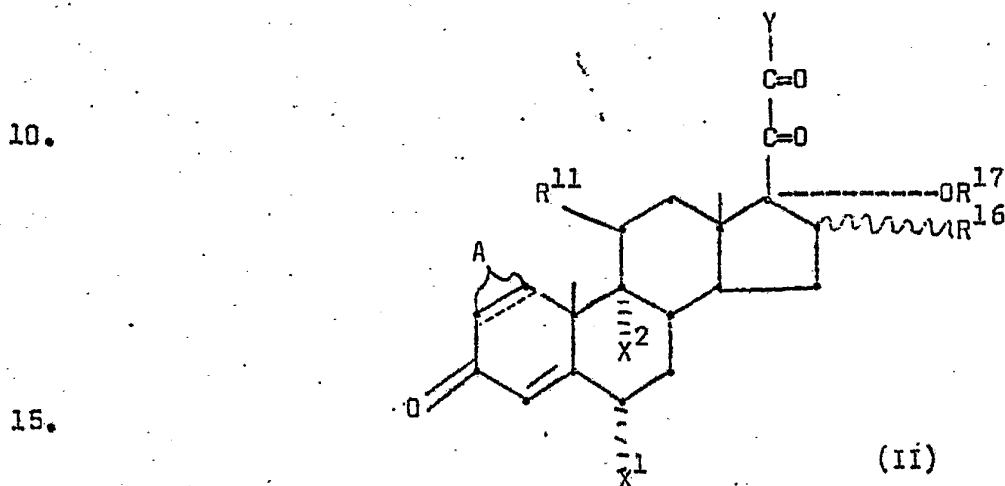
Se inyectaron subcutáneamente seis ratones Swiss-Webster (Simonsen) cada uno con un peso de 25 gramos con una solución de 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,16alfa,17alfa-trihidroxi-21-etilpregna-1,4-dion-3,20,21-triona-16,17-acetonida en carboximetilcelulosa con una concentración de 10 cc/kg. La dosis fue 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 DL<sub>50</sub> es superior a 25 mg/kg.

Se utilizó el mismo procedimiento para hallar la DL<sub>50</sub> del 6alfa,9alfa-difluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-etil-21-etilpregna-1,4-dion-3,20-dion-17,21-etil-ortoacetato metílico. La DL<sub>50</sub> para este compuesto resultó ser también superior a 25 mg/kg.

REIVINDICACIONES

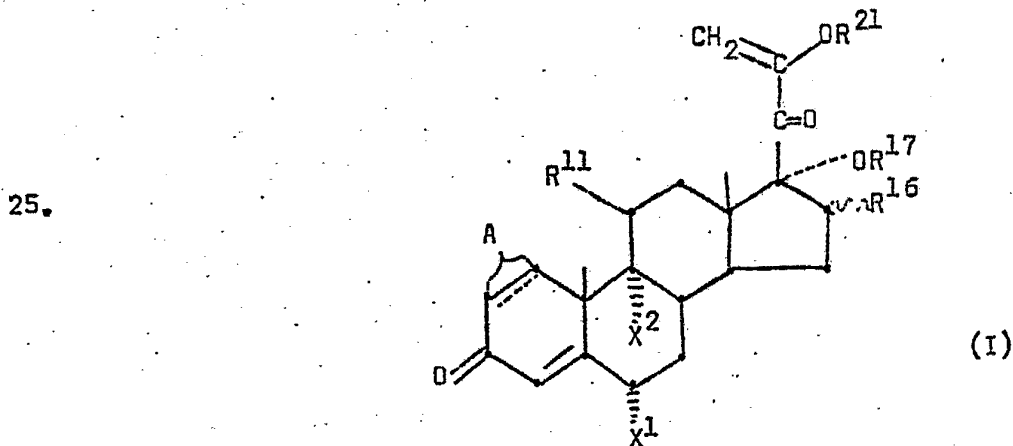
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

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



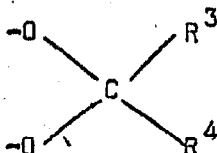
Y se elige del grupo de metilo, halometilo y el radical  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}$  en donde R es alquilo de  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_6$  lineal o ramificado; y A es un doble enlace;

20. caracterizado porque comprende: tratar un compuesto de la fórmula (I)



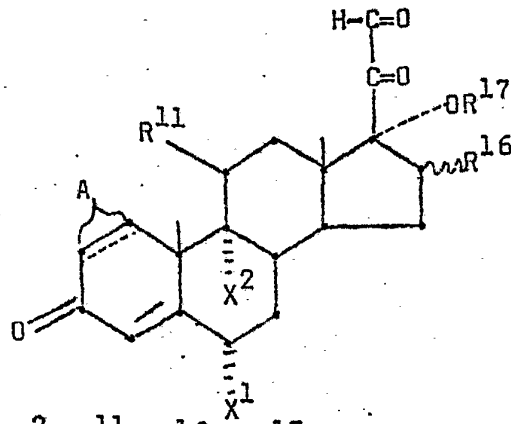
en donde  $R^{11}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y A tienen el significado antes indicado y además

5.  $R^{21}$  es, independientemente, alquilo de  $C_1$  a  $C_6$  lineal o ramificado o alquilo heterocíclico de  $C_4$  a  $C_9$  con un átomo heterocíclico que es oxígeno; e  $OR^{17}$  y  $OR^{21}$  tomados conjuntamente son el radical



- 10 en donde  $R^3$  tiene el significado antes indicado y  $R^4$  es alcóxido de  $C_1$  a  $C_6$  lineal o ramificado, con una solución acuosa de un ácido carboxílico inorgánico mineral u orgánico para obtener el compuesto de la fórmula (II) en donde Y es metilo o tratar, alternativamente, el compuesto de fórmula (I) con
15. una solución acuosa de un halógeno elegido del grupo de cloro y bromo para obtener el compuesto de la fórmula (II) en donde Y es halometilo o tratar alternativamente, el compuesto de fórmula (II) en donde Y es halometilo con un compuesto de la fórmula  $MOC(O)R$  en donde M es un metal alcalino o alcalinotérreo y R tiene el significado antes indicado antes indicado
20. para obtener el compuesto de la fórmula (II) en donde Y es el radical  $-CH_2OC(O)R$  en donde R tiene el significado antes indicado.

25. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque, en una variante de su realización comprende tratar un compuesto de la fórmula



5.

10.

en donde A, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> tienen el significado antes indicado con diazometano a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de 25°C durante alrededor de 30 minutos y alrededor de 48 horas para obtener un compuesto de la fórmula (II).

15.

3. Un procedimiento para la preparación de corticosteroides derivados de ciclopentanofenantreno.

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.

Firmador: JAIME ISERN PICAZO