

AÑO

Expediente núm.



240603

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCION.**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

SYNTEX, S.A., entidad mejicana., de nacionalidad

..... domiciliado en **Mejico.**

calle de núm.

por:

• Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de
pregnadieno".

Nº 6294

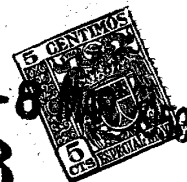
Agente Sr. **Gómez-Acebo y Modet.**

PATENTE DE INVENCION

CASE CS 1.

240603

240603



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos
"compuestos de pregnadieno".

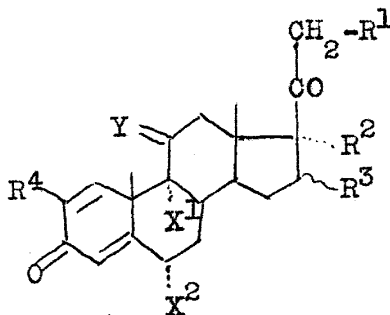
=====

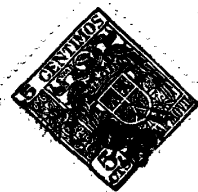
Solicitante:

SYNTEX , S.A., entidad mejicana, domiciliada en
MEJICO.

=====

La presente invención se refiere a nuevos
compuestos de pregnadieno de la siguiente fórmula:





- en la cual R^1 , R^2 y R^3 significan hidrógeno o grupos hidroxilo libres o esterificados, R^4 hidrógeno o un grupo metílico, Y dos átomos de hidrógeno, un grupo oxo o hidrógeno y un grupo hidroxilo α - ó β -constante esterificado o libre, X^1 hidrógeno, un átomo de cloro o fluoro y X^2 un átomo de cloro o fluoro. Los restos de éster mencionados son, por ejemplo, aquellos de ácidos carbónicos heterocíclicos o aromáticos, cicloalifáticos o alifáticos insaturados o saturados, por ejemplo, del ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, de los ácidos butíricos, ácidos valerianicos, tales como ácido n-valerianico o ácido trimetiloacético, de los ácidos caprónicos, tales como ácido β -trimetilopropiónico, de los ácidos cenántico, caprílico, pelargónico, caprínico, undecílico, por ejemplo, del ácido undecilénico, de los ácidos laurínico, miristínico, palmítico o estearínico, por ejemplo, del ácido oleico, de los ésteres ciclopentil-, ciclohexil- o fenilo-acético o propiónico, del ácido benzóico, ácidos fenoxi-alcánicos, tales como fenoxi-acético, ácido p-cloro-fenoxi-acético, ácido 2,4-dicloro-fenoxi-acético, ácido 4-butilo terc-fenoxi-acético, ácido 3-fenoxipropiónico, ácido 4-fenoxibutírico, del ácido furano-2-carbónico, ácido 5-butilo terc-furano-2-carbónico, ácido 5-bromo-furano-2-carbónico, de los ácidos nicotínicos, además de ácidos dicarbónicos, tales como ácidos oxálico, succínico o glutárico, de ácidos carbónicos sustituidos, tales como ácidos β -ceto-carbónico, por ejemplo, del ácido acetoacético, propionil-acético, butiriloacético o caprinoilacético, de ácidos amínicos, etc. En lugar de restos de ácidos carbónicos

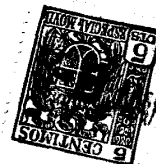


se pueden presentar tambien aquellos de ácidos sulfónicos, además de ácidos fosfóricos, sulfúricos o halogenohidrogénicos.

5. Los productos de la presente invención se caracterizan por su elevado efecto biológico. Merecen especial mención los derivados 6α -cloro y 6α -fluoro de prednisolona, prednisona, 9α -fluoro- y 9α -cloro-prednisolona y -prednisona, 9α -fluoro- y 9α -cloro- 16α -hidroxi-prednisolona y -prednisona así como los correspondientes 21-éster, tales como 21-trimetiloacetatos, 21-ciclopentilopropionatos, 21-fenilpropionatos y los 21-éster de ácidos dicarbónicos, por ejemplo del ácido succínico, que, en el ensayo hepaticoglicogénico y granulómico muestran un elevado efecto. Contrario a algunas corticosteroides no halogenizadas en la posición 6α los mencionados compuestos de pregnadieno no muestran, o solo en medida secundaria, el efecto secundario de la retención de sodio.
- 10.
- 15.

20. Los nuevos compuestos de pregnadieno se obtienen, si 6-cloro- o 6-fluoro- Δ^4 -pregnen-3,20-diones se deshidri-za en posición 1,2. La introducción de la unión doble 1,2 en las materias iniciales se puede lograr mediante tratamiento con compuestos selénicos de efecto deshidri-zante o por la reacción de cultivos aeróbicas de micro-organismos 1,2-deshidrizantes.
- 25.

Como agentes de efecto deshidrizante entran en consideración, ante todo dióxido de selenio, por ejemplo en forma sublimada o ácido selénico. La reacción a efectuar de acuerdo con la presente invención se realiza



- en disolvente acuoso o no acuoso. Como disolventes orgánicos se emplean, ante todo, aquellos que en las temperaturas seleccionadas para la reacción no reaccionen, o solo en escala muy reducida, con los compuestos selénicos de efecto deshidrizante. Como disolventes se han acreditado especialmente los alcoholes terciarios, tales como butanol terc. o alcohol amílico terc. en presencia de bases, tales como aminas orgánicas terc., por ejemplo piridina o collidina. La mezcla de reacción se calienta, en caso dado bajo presión, o se hierve al reflujo. Efectuada la reacción se filtra la mezcla del selenio que se ha formado y del filtrado se aísla el producto de reacción por métodos en sí ya conocidos.
- 5.
- 10.

- Para la introducción de la doble unión 1,2 por vía microbiológica se emplean cultivos aeróbicos de *Fusarius solani*, *Fusarium caucasicum*, *Calonectria decora*, *Alternaria passiflorae*, *Ophiobolus heterostrophus*, *Ophiobolus Miyabeanus*, *Didymella Lycopersici* o de *Cornynebacterium simplex*. Para la ejecución del procedimiento microbiológico se pueden incubar bajo condiciones aerobicas en sí ya conocidas, los materiales iniciales con cultivos de los mencionados microorganismos. El crecimiento se efectúa por cultivo de superficie o, técnicamente ventajoso, en forma submersiva, agitando o moviendo,
- 15.
- 20.
- 25.
- Los cultivos contienen carbono asimilable, especialmente hidratos de carbono, así como, en caso dado, materias de crecimiento, por ejemplo, agua de maiz o mosto de cerveza, y sales inorgánicas. Se pueden emplear por lo tanto caldos de cultivo naturales, sintéticos o semi-



- sintéticos. El procedimiento prácticamente más sencillo se describe a continuación, sin que por estos datos quede limitado el volumen de la presente invención: Se cultivan los organismos en aparatos y bajo condiciones similares
5. como son conocidos para la fabricación de antibióticos, por el procedimiento de tanque profundo. Después de desarrollarse los cultivos se agregan los mencionados materiales iniciales en fina dispersión o solución,
10. por ejemplo en metanol, acetona o glicol etilénico y se sigue incubando. Finalmente se separa del micelo, se extrae el filtrado y/o la masa del micelo y del extracto se aislan los compuestos de $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno en forma en sí ya conocida, por ejemplo por el procedimiento de desmezclado, absorción, cromatografía, cristalización,
15. transformación en derivados funcionales, tales como éster y similares. Estas transformaciones se pueden efectuar asimismo separando primeramente las enzimas eficaces de los correspondientes cultivos aerobios de los organismos mencionados y se emplea bajo exclusión de los cultivos
20. crecientes. Así, por ejemplo, se puede separar por ejemplo el micelo de los correspondientes cultivos aerobios de los organismos mencionados, suspender en agua o soluciones ahuecadoras, agregar los mencionados materiales iniciales a estas suspensiones e incubar.
25. Los productos del presente procedimiento con grupos hidroxil libres se pueden transformar en forma conocida en sus ésteres, especialmente en sus 21-éster. En estos ésteres los restos ácidos son aquellos de los ácidos mencionados al principio.



En los compuestos obtenidos con grupos hidroxil esterificados, éstos, por hidrólisis química o enzimática, por ejemplo empleando agentes ácidos o básicos, o por reesterificación, se pueden transformar en grupos hidroxil libres.

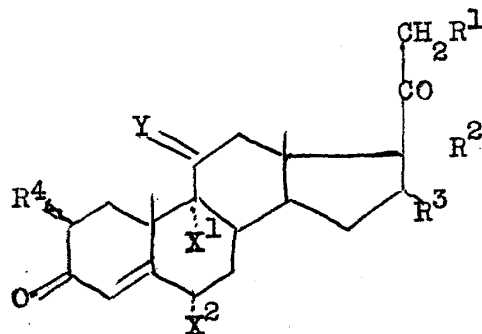
5.

Para la transformación de compuestos 11 α - y 11 β -hidroxil en los correspondientes compuestos 11-oxo se emplean los agentes de deshidratación usuales, por ejemplo, trióxido de cromo en ácido acético glacial o el complejo trióxido de cromo-piridina.

10.

Como materiales iniciales para el presente procedimiento se emplean 6-cloro- y 6-fluoro- Δ^4 -pregnen-3,20-diones de la fórmula

15.



20.

donde R¹, R² y R³ significan hidrógeno o grupos hidroxil libres o esterificados, R⁴ hidrógeno o un grupo metílico, X¹ hidrógeno, un átomo de cloro o flúoro, X² un átomo de cloro o flúoro e Y dos átomos de hidrógeno, un grupo oxo o hidrógeno y un grupo hidroxil α - 6 β - constante libre o esterificado.

25.

Como materiales iniciales específicos sean mencionados los derivados 6 α -cloro- y 6 α -flúoro de



- progesterona, 17α -hidroxi-progesterona, desoxicorticosterona, 17α -hidroxi-desoxicorticosterona, cortisona, hidrocortisona, 9α -cloro- y 9α -fluoro-cortisona- o hidrocortisona, 2α -metilo-cortisona e - hidrocortisona, 5. 9α -cloro- y 9α -fluoro- 2α -metilo-cortisona e hidrocortisona, 9α -cloro- y 9α -fluoro- 16α -hidroxi-cortisona e -hidrocortisona, así como sus ésteres, especialmente su 21 -mono- y 17α , 21 -diéster. Los productos iniciales mencionados son nuevos; se pueden obtener según el procedimiento de la solicitud nº (Case OS 1).

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1.

15. Una suspensión de 500 mg. del 21 -acetato de 6α -cloro- Δ^4 -pregnen- 17α , 21 -diol- $3,11,20$ -triona, 25 cc. de t-butanol anhidro, 150 mg. de dióxido de selenio y 0.05 cc. de piridina se reflujo durante 70 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla, se diluyó con 50 cc. de acetato de etilo y se filtró por celita, lavando bien con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se evaporó a sequedad al vacío, el residuo se trituró con agua y se filtró. El precipitado seco se cromatografió con 25 g. de alúmina lavada y las fracciones cristalinas eluidas de la columna con mezclas de benzol-éter y éter se combinaron y cristalizaron de acetona-hexano dando así 105 mg. del 21 -acetato de la 6α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien- 17α , 21 -diol- $3,11,20$ -triona con p.f. $217-219^\circ$ C.,



λ_{\max} , 238 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4.18.

- 100 mg. del acetato anterior se disolvieron en 20 cc. de metanol, se enfrió en hielo a 0° C. y, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 12,5 mg (1 equivalencia molar) de metilato de sodio. Después de 15 minutos a 0° C. la solución se neutralizó con ácido acético, se evaporó al vacío casi a sequedad, se diluyó con agua y se filtró el precipitado. Por cristalización de acetona se obtuvo la 6 α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona libre.

El metóxido de sodio se puede sustituir por un peso igual de hidróxido de sodio o de hidróxido de potasio, en la saponificación descrita arriba.

EJEMPLO 2 .

15. 500 mg. de la 6 α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17 α , 21-diol-3, 11, 20-triona se disolvieron en 5 cc. de piridina, se agregaron 0,5 cc. de anhídrido propiónico y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió en agua helada, se extrajo con cloruro de metileno, el extracto se lavó con ácido clorhídrico diluido, agua, solución de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente por destilación. Se cristalizó de acetona-hexano y así se obtuvo el 21-propionato de la 6 α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17 α , 21-diol, 3, 11, 20-triona.

EJEMPLO 3 .

Una mezcla de 500 mg. del 21-acetato de 6 α -cloro- Δ^4 -pregnen-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona,



- 25 cc. de t-butanol anhidro, 150 mg, de dióxido de selenio y 0.05 cc. de piridina se refluieron durante 70 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla, se diluyó con 50 cc. de acetato de etilo y se filtró por celita, lavando bien con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se trituró con agua y se filtró. El precipitado seco se cromatografió con 25 g. de alúmina lavada y las porciones cristalinas eluidas de la columna con mezclas de benzol-éter y éter se combinaron y recrystalizaron de acetona-hexano dando así el 21-acetato de la 6 α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona; p.f. 204-205 $^{\circ}$ (dec.); λ_{max} , 242 m μ , log ϵ 4.17; $[\alpha]_D^{25} + 68^{\circ}$ (cloroforno).
15. 100 mg. del acetato anterior se disolvieron en 20 cc. de metanol, se enfrió en hielo a 0 $^{\circ}$ C y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 12.5 mg. (aproximadamente 1 equivalencia molar) de metilato de sodio. Después de 15 minutos a 0 $^{\circ}$ C., la solución se neutralizó con ácido acético, se evaporó al vacío a sequedad, se diluyó con agua y se filtró el precipitado. Por cristalización de acetona, se obtuvo la 6 α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona; p.f. 195-196 $^{\circ}$ C. (dec.); λ_{max} , 242 m μ , log ϵ 4.19; $[\alpha]_D^{25} + 61^{\circ}$ (dioxano).
20. EJEMPLO 4.
25. 500 mg. de 6 α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona, se disolvieron en 5 cc. de piridina, se agregaron 0.5 cc. de anhídrido propiónico y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se



vertió en agua helada, se extrajo con cloruro de metileno, el extracto se lavó con ácido clorhídrico diluido, agua y solución de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el solvente por destilación. Se cristalizó de acetona-hexano y así se obtuvo el 21-propionato de la 6 α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-diona.

EJEMPLO 5.

500 mg. del 21-acetato de 6 α -fluoro-cortisona se mezclaron con 25 cc. de t-butanol anhidro, 150 mg. de dióxido de selenio y 0.05 cc. de piridina y la mezcla se reflujo durante 70 horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió, se diluyó con 50 cc. de acetato de etilo y se filtró por celita, lavando bien el filtro con acetato de etilo. Se juntaron filtrado y lavado, se lavó la solución con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con agua, se filtró el precipitado, se secó y se cromatografió con 25 g. de alúmina lavada. Las fracciones cristalinas obtenidas por elución con mezclas de benzol-éter y éter se combinaron y recrystalizaron de acetona-hexano, dando así el 21-acetato de 6 α -fluoro prednisona del F. 235-238 α .

El 21-acetato del 6 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dion se transforma en forma análoga, por oxidación de dióxido de selenio en el 21-acetato del 6 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dion del F. 235-237 α . La saponificación de este compuesto, mediante tratamiento con una solución metanólica de una base, tal como metilato de sodio, hidróxido de sodio o hidróxido potásico, según Ejemplos 1 y 3 da 6 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3, 20-dion.

30. EJEMPLO 6.

500 mg. de la 6 α -fluoro-prednisolona, se disol-



vieron en 5 cc. de piridina, se agregaron 0.5 cc. de anhídrido acético y la mezcla se dejó reposando a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió entonces en agua helada, se extrajo con cloruro de metileno, el extracto se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato y con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Por recristalización del residuo, de acetona-hexano, se obtuvo el 21-acetato de la 6 α -fluoro-prednisolona, p.f. 235-237^o C. (dec.)

10. Análogamente y por reacción con un cloruro o anhídrido ácido de 2-12 átomos de carbono, se pueden preparar los correspondientes 21-ésteres de los 6 α -fluoro-derivados de la cortisona, hidrocortisona y prednisona.

EJEMPLO 7.

15. Una mezcla de 3 g. del 21-acetato de 6 α -cloro-9 α -fluoro-hidrocortisona, 150 cc. de t-butanol anhidro, 900 mg. de dióxido de selenio y 0.3 cc. de piridina se refluxen durante 70 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla se diluyó con 300 cc. de acetato de etilo y se filtró por celita, lavando bien con acetato de etilo. Se juntaron filtrado y lavado y se concentró a sequedad al vacío; el residuo se trituró con agua y se filtró. Se secó el precipitado y se cromatografió con 150 g. de alúmina lavada, las porciones eluidas de la columna, con mezclas de benzol-éter y éter, se combinaron y cristalizaron de acetona-hexano, dando así el 21-acetato de la 6 α -cloro-9 α -fluoro-prednisolona.
20. La oxidación del 11 β -oxhidrilo puede ser efectuada de la manera siguiente: 1 g. del 21-acetato de la 6 α -cloro-9 α -fluoro-prednisolona se disolvió en 30 cc. de ácido acético y , se agregó paulatinamente, una solución de 150 mg. de trióxido crómico en 5 cc. de ácido acético
- 25.
- 30.



al 80%, agitando y procurando que la temperatura no pasara de 20° C. La mezcla se dejó reposando a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua helada, se filtró el precipitado, se lavó con agua, se secó y recristalizó de acetona-hexano. Así se obtuvo el 21-acetato de la 6 α -cloro-9 α -fluoro-prednisona; p.f. 227-229° C.(dec.); λ_{max} 235 m μ , log. ϵ 4.18.

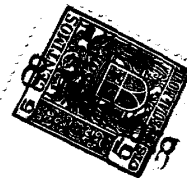
EJEMPLO 8.

Se disolvió 1 g. del 21-acetato de la 6 α -cloro-9 α -fluoro-prednisolona, en 200 cc. de metanol, la solución se enfrió a 0° C. y, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 120 mg. de metilato de sodio. Después de 15 minutos a 0° C. se neutralizó la solución con ácido acético, se evaporó al vacío casi a sequedad, se diluyó con agua y se filtró el precipitado. Por cristalización de acetona se obtuvo la 6 α -cloro-9 α -fluoro-prednisona libre.

Análogamente se pueden saponificar los grupos acetoxi en todos los 6 α -cloro-9 α -halo compuestos mencionados, o sean los 6 α -cloro-9 α -fluoro, 6 α -cloro-9 α -bromo y 6 α ,9 α -dicloro-derivados de la prednisona y de la prednisolona.

EJEMPLO 9 .

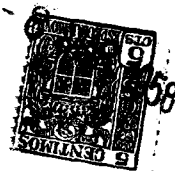
1 g. de 6 α -cloro-9 α -fluoro-prednisolona, obtenida según el método del ejemplo anterior, en 20 cc. de piridina, se trató con 1 cc. de anhídrido propiónico y la mezcla se dejó reposando a temperatura ambiente, durante la noche. Se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua, ácido clorhídrico diluido, agua, solución de bicarbonato de



sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se cristalizó de metanol, para dar el 21-propionato de la 6 α -cloro- α -fluoro-prednisolona.

5. Análogamente por reacción de un anhídrido o cloruro ácido, preferentemente de 2-12 átomos de carbono se pueden preparar 21-ésteres de todos los 6 α -cloro-9 α -halo compuestos, obtenidos de acuerdo con los métodos de los ejemplos anteriores.
10. EJEMPLO 10.
500 mg. del 21-acetato de 6 α -fluoro-16 α -hidroxi-cortisona, se mezclaron con 25 cc. de t-butanol anhidro, 150 mg. de dióxido de selenio y 0.5 cc. de piridina, la mezcla se calentó a reflujo durante 70 horas
15. bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió, se diluyó con 50 cc. de acetato de etilo, se filtró por celita y el filtro se lavó con acetato de etilo caliente. Se juntaron filtrado y lavado y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se trituró con agua, se filtró el
20. precipitado cristalino formado, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía sobre 25 g. de alúmina lavada. Por elución con mezclas de benceno-éter y éter, seguida por recristalización de las fracciones cristalinas, se obtuvo el 21 acetato de la 6 α -fluoro-16 α -
25. hidroxi-prednisona.

El compuesto de partida se puede preparar de la manera siguiente: 5 g. del 21-acetato del dicetal de la 6 α -fluoro-cortisona (6-fluoro-21-acetoxi-3,20-bis-etilendioxi- Δ^5 -pregnen-17 α -ol-11-ona) se disol-



vieron en 50 cc. de piridina. Se enfrió a 0° C. se agregaron agitando 3.0 cc. de cloruro de tionilo, se agitó a 0° C. durante 1 hora, se vertió en agua helada, se extrajo con dicloruro de metileno, el extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad; el residuo se purificó por cromatografía. Así se obtuvo el 21-acetato de la 6-fluoro-3,20-bis-etilendioxi- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-21-ol-11-ona.

5. 5 g. del acetato anterior, se cubrieron con 50 cc. de potasa metanólica al 1%, enfriada a 0° C. , se agitó la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno a 10° C durante 1 hora, se neutralizó por adición de ácido acético, se diluyó con agua, se filtró el precipitado que se lavó con agua, se secó y se purificó por recristalización de acetona-hexano, para dar la 6-fluoro-3,20-bis-etilendioxi- $\Delta^{5,16}$ -pregnadien-21-ol-11-ona pura.

10. 4 g. del compuesto anterior, se disolvieron en 700 cc. de etanol, se agregaron 100 cc. de ácido sulfúrico diluido (8% por volumen), la mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos, se enfrió y neutralizó con bicarbonato de sodio sólido; se concentró a pequeño volumen, a presión reducida, se diluyó con agua, se filtró el precipitado, se lavó con agua, se secó y se recristalizó de acetona-hexano. Así se obtuvo la 6 α -fluoro- $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-21-ol-3,11,20-triona pura.

20. A una solución ^{de 3 g.} del compuesto anterior en 60 cc. de benceno anhidro y 2.8 cc. de piridina, se agregaron 3 g. de tetróxido de osmio. Se dejó reposando la mezcla al abrigo de la luz y a temperatura ambiente durante



- 4 días; se descompuso luego el éster-ósmico por adición de 150 cc. de agua, 60 cc. de benceno, 110 cc. de metanol, 18 g. de bisulfito de sodio, así como 18 g de bicarbonato de sodio, seguida por agitación a temperatura ambiente
5. durante 4 horas. Se agregaron 200 cc. de cloroformo, se filtró el precipitado oscuro, se lavó con 800 ct. de cloroformo caliente, se juntaron los filtrados, se separó la capa orgánica, se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se
10. filtró y se evaporó el solvente, finalmente a presión reducida. El residuo se trituró con acetona, para dar la 6 α -fluoro-16 α -hidroxi-cortisona cruda (6 α -fluoro- Δ^4 -pregnan-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,30-triona). Por concentración de las aguas madres, se obtuvo un rendimiento adicional. Se obtuvo la muestra analítica por recristalización
15. repetida de acetona-hexano.
- 1 g. de la 6 α -fluoro-16 α -hidroxi-cortisona, se disolvió en 10 cc. de piridina, y la solución se enfrió a 10 $^{\circ}$ C. Se agregaron aproximadamente 0.3 cc. (1.1 equivalencia molares) de anhídrido acético y se dejó reposando
20. la mezcla a 10 $^{\circ}$ C. durante 2 horas. Se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato
25. de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Por recristalización de acetato de etilo, se obtuvo el 21-acetato de la 6 α -fluoro-16 α -hidroxi-cortisona.



EJEMPLO 11.

5. 1 g. del 21-acetato de la 6 α ,9 α -difluoro-hidrocortisona, se mezcló con 50 cc. de t-butanol anhidro, 300 mg. de dióxido de selenio y 0.1 cc. de piridina, la mezcla se reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 70 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se filtró por celita, el filtro se lavó bien con acetato de etilo, y se juntaron filtrado y lavado. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida, el residuo se trituró con agua, se filtró el precipitado, se secó y se purificó por cromatografía. Así se obtuvo el 21-acetato de la 6 α ,9 α -difluoro-prednisolona.

15. Análogamente, se introdujo una ligadura doble adicional entre C-1 y C-2 de los 6 α -fluoro-9 α -bromo y 6 α -fluoro-9 α -cloro-derivados de la hidrocortisona, obtenidos como se describe en los ejemplos anteriores, para producir el 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 α -bromo-prednisolona o el 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 α -cloro-prednisolona, respectivamente.

20. 1 g. del 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 α -bromo-hidrocortisona, obtenido según el ejemplo 1, se disolvió en 30 cm. de ácido acético, a la solución se agregó paulatinamente agitando y procurando que la temperatura no pasara de 20^o C. una solución de 150 mg. de trióxido cromo en 6 cc. de ácido acético al 80%. La mezcla se dejó reposando a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua helada, se filtró el precipitado, se lavó con agua, se secó y se recristalizó de acetona-hexano.

25. Así se obtuvo el 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 α -bromo-



cortisona. Dehidrogenación de este compuesto, por reacción con dióxido de selenio, dió el 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 α -bromo-prednisona.

5. Por la oxidación descrita arriba, se obtuvieron también, a partir de los 21-acetatos de los 6 α ,9 α -dihalo derivados de la prednisolona, los de la prednisona, o sea el 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 α -bromo-prednisona, el 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 α -cloro-prednisona y el 21 acetato de la 6 α ,9 α -difluoro-prednisona, respectivamente.
10.

Los compuestos de partida en este ejemplo, se pueden preparar de la manera siguiente:

Se disolvieron 5 g. del 21-acetato de la 6 α -fluoro-hidrocortisona en 50 cc. de piridina, la solución
15. se enfrió a 0 $^{\circ}$ C. y se agregaron 5 cc. de cloruro de tionilo paulatinamente, agitando y procurando que la temperatura no pasara de 0 $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó durante 24 horas más, manteniendo la temperatura a 0 $^{\circ}$ C., se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua, ácido clorhídrico diluido, solución
20. de carbonato de sodio al 5%, otra vez con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad, a presión reducida. El residuo cristalizó de acetona hexano. Así se obtuvo el 21-acetato de la 6 α -fluoro- $\Delta^{4,9}$ (11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona.
25.

2.5 g. de este dieno se mezclaron con 25 cc. de dioxano puro y 4 cc. de ácido perclórico 0.4N. A esta mezcla se agregaron el abrigo de la luz a temperatura ambiente, en el lapso de tiempo de una hora, y bajo agitación



240603

- 18 -

- continua, 1.2 g. de N-bromoacetamida. La mezcla se agitó durante 1 hora más se agregó una solución de sulfito de sodio 10%, hasta que el papel indicador de yoduro de potasio almidón ya no se puso azul, y se agregaron hielo y 30 cc. de cloroformo. Se separó la capa orgánica y se lavó consecutivamente con agua, solución de bicarbonato de sodio y con agua. Se concentró el extracto a presión reducida calentándolo en un baño cuya temperatura era menor de 25° C. Por trituración del residuo con unos 10 cc. de acetona y enfriamiento, se obtuvo el 21-acetato de la
5. 6 α -fluoro-9 α -bromo-hidrocortisona cristalina. Concentración de las aguas madres dió un rendimiento adicional de dicho compuesto.
10. Se disolvieron 2.5 g. del 21-acetato de la
15. 6 α -fluoro-9 α -bromo-hidrocortisona en 10 cc. de dioxano, la solución se añadió paulatinamente a una mezcla de 1.6 g. de acetato de potasio anhidro y 20 cc. de etanol absoluto, ya calentado casi al punto de ebullición. La mezcla se reflujo por unos 45 minutos, se enfrió y se agregaron
20. 50 cc. de agua helada agitando constantemente. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó. Así se obtuvo el 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 β ,11 β -oxido- Δ^4 -pregnen-17 α ,21-diol-3,20-diona.
25. Se disolvieron 2 g. de este epóxido en 20 cc. de cloroformo puro, la solución se enfrió a 0° C. se mantuvo a esta temperatura y, agitando constantemente, se agregaron 4 cc. de una solución clorofórmica 0.5N de clorhídrico seco. Se agitó la mezcla a 0° C., durante 1 hora, se agregó agua, se separó la capa clorofórmica,



5. se lavó con agua, solución de carbonato de sodio al 5%, y finalmente otra vez con agua, se secó la solución clorofórmica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad bajo presión reducida; el residuo cristalizó de acetona. Así se obtuvo el 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 α -cloro-hidrocortisona.

10. En un matraz de polietileno, dotado de un agitador magnético, se disolvieron 2.5 g. del 21-acetato de la 6 α -fluoro-9 β ,11 β -oxido- Δ^4 -pregnen-17 α ,21-diol-3,20-diona, obtenido como se describe arriba, en 20 cc. de cloroformo puro, la solución se enfrió a 0 $^{\circ}$ C. y agítandola constantemente y procurando que la temperatura no pasará de 0 $^{\circ}$ C., se agregaron 0.4 $\frac{g}{cc}$ de ácido fluorhídrico anhidro, en el curso de 20 minutos. Se siguió agitando la mezcla durante 2 horas. Se neutralizó agregando 15. cautelosamente una suspensión acuosa de bicarbonato de sodio.

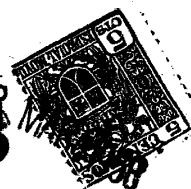
20. Se trasladó la mezcla de reacción en un embudo de separación, se lavó con agua, y se concentró a presión reducida hasta formación de un precipitado cristalino abundante. Se enfrió la mezcla, se recogió el precipitado, se redisolvió en 10 cc. de acetato de etilo caliente, se filtró de material insoluble, se enfrió el filtrado y se obtuvo así el 21-acetato de la 6 α ,9 α -difluoro-hidrocortisona.

25.

EJEMPLO 12.

Se disolvió 1 g. del 21-acetato de la 6 α ,9 α -difluoro-prednisona en 200 cc. de metanol, la solución se enfrió a 0 $^{\circ}$ C, y se agregaron 120 mg. de metilato sódico;

240603



- 20 -

bajo atmósfera de nitrógeno y procurando que la temperatura no pasara de 0° C. Después de 15 minutos a 0° C., se neutralizó la mezcla, por adición de ácido acético, se concentró a sequedad al vacío, el residuo se trituroó con agua y se filtró el precipitado. Por recristalización de acetona se obtuvo la 6 α ,9 α -difluoro-prednisona.

5. Análogamente se saponificó, en todos los 6 α -fluoro-9 α -halo compuestos obtenidos por los métodos de los ejemplos anteriores, el grupo 21-acetoxi, para dar los correspondientes 21-hidroxi-compuestos.

10. Se disolvió 1 g. de la 6 α -fluoro-9- α -cloro-prednisolona libre, en 20 cc. de piridina, a la solución se agregó 1 cc. de anhídrido propiónico y la mezcla se dejó reposando a temperatura ambiente durante la noche.

15. Se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico diluido, agua, solución de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se recristalizó de acetona-hexano, para dar el 21-propionato de la 6 α -fluoro-9 α -cloro-prednisolona.

20. Análogamente, por reacción con un anhídrido o cloruro de un ácido, preferentemente de 2-12 átomos de carbono, se pueden preparar los correspondientes 21-ésteres de todos los 6 α -fluoro-9 α -halo-compuestos, cuya preparación se describió en los ejemplos anteriores.

25. EJEMPLO 13.

Se prepararon 30 cultivos de *Corynebacterium Simplex* ATCC 6946 utilizando un medio de extracto de



levadura al 0.1 % en agua destilada y repartido en cantidades de 30 cc. en matraces Erlenmayer de 125 cc; como inóculo se empleó un cultivo de 24 horas del mismo medio, se incubó a 28° C. y agitando durante 24 horas.

5. Se agregó entonces a cada cultivo 1 cc. de una solución etanólica del 21-acetato de la 6 α -cloro-cortisona, que contenía 10 mg. de ésta; la solución se había preparado en el momento de usarse en etanol destilado y sin calentar. La inoculación se prolongó ahora por 48 horas más procurando mantener una temperatura constante de 28° C. y agitando. En otros experimentos se incubó durante 72 horas, con el mismo resultado final.

10. El contenido de los matraces se repartió entonces en tres porciones. Se extrajo 5 veces con dicloruro de metileno, utilizando 500 cc. de dicloruro de metileno para una extracción de cada porción. Los extractos se juntaron, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida y a temperatura baja. El producto crudo total así obtenido, contenía la 6 α -cloro-prednisona.

15. El producto crudo, se disolvió en 3 cc. de piridina, la solución se trató con 3 cc. de anhídrido acético, Se dejó reposando a temperatura ambiente durante 20 horas, se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con ácido clorhídrico diluido, con carbonato de sodio al 5%, y con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se cromatografió en una columna de 15 g. de alúmina lavada. La elución con



benceno-éter (80-20) dió 70 mg. del 21-acetato de la 6 α -prednisona de p.f. 212-214^o C.

5. Alternativamente se suprimió en el método del ejemplo anterior el paso de la acetilación del producto crudo de la dehidrogenación microbiológica y se purificó este producto directamente por cromatografía sobre 15 g. de gel de sílice. Por elución de cloroformo-éter, se obtuvo la 6 α -cloro-prednisona.

10. Análogamente se obtuvieron, a partir de la 6 α -cloro-cortisona el 21-acetato de la 6 α -cloro-prednisona y la 6 α -cloro-prednisona; a partir del 21-acetato de la 6 α -cloro-hidrocortisona el 21-acetato de la 6 α -cloro-prednisolona y la 6 α -cloro-prednisolona; a partir de la 6 α -cloro-hidrocortisona el 21-acetato de la 6 α -cloro-prednisolona y la 6 α -cloro-prednisolona;
15. a partir del 21-acetato de la 6 α -fluoro-cortisona el 21-acetato de la 6 α -fluoro-prednisona y la 6 α -fluoro-prednisona; a partir de la 6 α -fluoro-cortisona el 21-acetato de la 6 α -fluoro-prednisona y la 6 α -fluoro-prednisona;
20. a partir del 21-acetato de la 6 α -fluoro-hidrocortisona el 21-acetato de la 6 α -fluoro-prednisolona y la 6 α -fluoro-prednisolona; a partir de la 6 α -fluoro-hidrocortisona el 21-acetato de la 6 α -fluoro-prednisolona y la 6 α -fluoro-prednisolona.

25. EJEMPLO 14.

5 g. de 17,21-diacetato de 6 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-17 α ,21-diol-3,20-diona se mezclaron con 250 cc. de t-butanol anhidro, 1,5 g. de dióxido de selenio y

240603⁸

- 23 -

- 0.5 cc. de piridina. La mezcla se reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 70 horas, se enfrió, diluyó con acetato de etilo y se filtró por celita. Se lavó el filtrado con acetato de etilo caliente, se juntaron filtrado y lavado y se concentró a sequedad, a presión reducida. El residuo se trituró con agua, se filtró el precipitado, se secó y se purificó por cromatografía sobre 250 g. de alúmina lavada. Por elución con mezcla de benceno-éter y con éter se obtuvieron al evaporar los solventes productos cristalinos que se juntaron. Por recristalización de acetona-hexano se obtuvo el diacetato de la 6 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona.
5. 2 g. de diacetato de la 6 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona se suspendieron en
10. 20 cc. de metanol absoluto y se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol, preparado por disolución de 120 mg. de sodio en 5 cc. de metanol absoluto; la adición se hizo con agitación mecánica bajo atmósfera de nitrógeno a 0° C.; se siguió agitando a 0° C. bajo
15. atmósfera de nitrógeno durante dos horas, se vertió luego en 50 cc. de agua helada conteniendo 1 cc. de ácido acético, se filtró el precipitado, se lavó con agua, secó y se recristalizó de acetona-hexano, para dar la 6 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17 α ,21-diol-3,20-diona libre.
20. 1 g. de 6 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17 α -,21-diol-3,20-diona se disolvió en 10 cc. de piridina, se agregó 1 cc. de anhídrido acético y la mezcla se dejó reposando a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vertió
- 25.



en agua helada, se filtró el precipitado, se lavó con agua, se secó y se recristalizó de acetona-hexano, para dar el 21-acetato de la 6 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17 α , 21-diol-3, 20-diona.

- 5. Sustituyendo en el método descrito arriba el anhídrido acético por el anhídrido propiónico, el 21-propionato de la 6 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-17 α , 21-diol-3, 20-diona es el producto de la esterificación.

EJEMPLO 15.

- 10. 1.5 g. de 16, 21-diacetato de 6 α -cloro-9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrol-3, 20-diona se mezclaron con 75 cc. de t-butanol anhidro, 450 mg. de dióxido de selenio y 0.3 cc. de piridina, la mezcla se reflujo bajo atmosfera de nitrógeno durante 70 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se filtró por celita, el filtro se lavó bien con acetato de etilo, y se juntaron filtrado y lavado. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida, se secó y se purificó por cromatografía. Así se obtuvo el 16, 21-diacetato de la 6 α -cloro-9 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrol-3, 20-diona.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 16.

- 25. 1.5 g. de 16, 21-diacetato de 6 α -cloro-9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-16 α , 17 α , 21-triol-3, 11, 20-triona se mezclaron con 75 cc. de t-butanol anhidro, 450 mg. de dióxido de selenio y 0.3 cc. de piridina, la mezcla se reflujo bajo atmosfera de nitrógeno durante 70 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se filtró por celita, el filtro se lavó bien con acetato de etilo,



240603

5. y se juntaron filtrado y lavado. Se eliminó el solvente por destilación a presión reducida, se secó y se purificó por cromatografía, sobre alúmina neutra. Así, se obtuvo el 16,21-diacetato de 6 α -cloro-9 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregna-dien-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona.

EJEMPLO 17.

10. Una mezcla de 5 g. de 21-acetato de 6 α -cloro-11-epihidrocortisona, 2,15 g, de dióxido de selenio, 250 cc. de butanol terciario y 0.6 cc. de piridina se reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 70 horas; se filtró por celita, lavó el filtrado con butanol terciario, se juntaron filtrado y lavado, se concentró a un volumen de aproximadamente 50 cc. bajo presión reducida, se enfrió, diluyó con acetato de etilo, lavó repetidamente con agua destilada, y se re-extrajeron los lavados repetidamente con acetato de etilo. Se juntaron las soluciones de acetato de etilo, se concentró a sequedad bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en 600 cc. de acetona; se agregaron 5 g. de carbón decolorante, se reflujo media hora, filtró y se concentró.
15. Por enfriamiento se obtuvo el 21-acetato de la 6 α -cloro-11-epi-prednisolona en forma cristalina.

EJEMPLO 18 .

25. Se prepararon 30 cultivos de *Corynebacterium Simplex* ATCC 6946, utilizando un medio de extracto de levadura al 0.1 % en agua destilada y repartido en cantidades de 30 cc. en matraces Erlenmeyer de 125 cc.; como inóculo se empleó un cultivo de 24 horas en el mismo medio, se incubó a 28° C. y agitando durante 24 horas.

240603

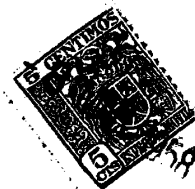


5. Se agregó entonces a cada cultivo 1 cc. de una solución etanólica de la 6 α -cloro-11-epi-hidro cortisona, que contenía 10 mg. de ésta; la solución se había preparado en el momento de usarse, en etanol destilado, y sin calentar. La incubación se prolongó ahora por 48 horas más, procurando mantener una temperatura constante de 28^o C. y agitando. En otros experimentos se incubó durante 72 horas, con el mismo resultado final.

10. El contenido de los matraces se repartió entonces en tres porciones. Se extrajo 5 veces con dicloruro de metileno utilizando 500 cc. de dicloruro de metileno para una extracción de cada porción. Se juntaron los extractos, se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtró y se concentró a sequedad, a presión reducida y a baja temperatura. El producto crudo total así obtenido
15. contenía la 6 α -cloro-11-epi-prednisolona.

Para preparar el 21-acetato de la 6 α -cloro-11-epi-prednisolona, se trató ésta en solución piridina con 1.1 equivalentes molares de anhídrido acético a 0^o C. durante la noche, vertiendo el producto de la reacción en agua, extrayendo luego con un solvente orgánico o bien filtrando del precipitado, lavándolo con agua, secándolo y recristalizando el producto crudo de acetato de etilo. Así se
20. obtuvo el 21-acetato de la 6 α -cloro-11-epi-hidro cortisona.

25. En otro experimento; se incubó el 21-acetato de la 6 α -cloro-⁻¹¹epi-hidro cortisona siguiendo la técnica descrita arriba. Se obtuvo igualmente la 6 α -cloro-11-epi-prednisolona libre, puesto que la incubación provoca simultáneamente la hidrólisis del grupo acetoxi.



EJEMPLO 19 .

5. Se mezclaron 2 g. de 6α -cloro-progesterona con 100 cc. de butanol terciario anhidro, 0.8 de dióxido de selenio y 0.5 cc. de piridina; se reflujo la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 horas, se enfrió filtró por celita, se lavó el filtro con butanol terciario caliente y se juntaron filtrado y lavado. Se destiló el solvente a sequedad bajo presión reducida, se disolvió el residuo en acetona, la solución se trató con carbón decolorante, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad y se purificó el residuo por cromatografía sobre alúmina neutra. Así se obtuvo la 6α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona.

15. Análogamente se convirtieron la 6α -cloro- 17α -acetoxi-progesterona en el 17-acetato de la 6α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien- 17α -ol-3,20-diona, la 6α -fluoro-progesterona en la 6α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-3,20-diona y la 6α -fluoro- 17α -acetoxi-progesterona en el 17-acetato de la 6α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien- 17α -ol-3,20-diona.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Mejiico con las fechas y bajo los números siguientes: n° 47.223 de 9 marzo 1957;

30. n° 47.364 de 26 marzo 1957; 48.010 de 11 junio 1957;



- 48.074 de 18 junio 1957; 48.362 de 20 julio 1957;
48.510 de 9 agosto 1957; 48.571 de 16 agosto 1957;
48.572 de 16 agosto 1957; 48.573 de 16 agosto 1957;
48.728 de 3 septiembre 1957; 48.899 de 23 septiembre
5. 1957; 48.946 de 26 septiembre 1957; 49.111 de 15
octubre 1957; 49.114 de 15 octubre 1957; 49.115 de
15 octubre 1957, acogiéndose, por lo tanto a los
beneficios que conceden los Convenios Internacionales
en vigor y siendo lo que constituye la esencia del
10. referido invento y por lo que se solicita Patente de
Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la
obtención de nuevos compuestos de pregnadieno"; caracteri-
zándose por lo siguiente:
15. 1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos
compuestos de pregnadieno, caracterizado porque 6-cloro
o 6-fluoro- Δ^4 -pregnen-3,20-diones se deshidrizan en
posición 1,2 y, si se desea, los compuestos hidroxil
obtenidos se esterifican o los grupos hidroxil esterificados
se hidrolizan y los compuestos 11-hidroxil se deshidrizan
20. a compuestos 11-oxo.
- 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1,
caracterizado porque para la deshidrización se emplea
dióxido de selenio o ácido selénico.
25. 3ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 2,
caracterizándose porque la deshidrización con dióxido de
selenio o con ácido selénico se efectúa en presencia
de un alcohol terciario, tal como butanol terciario o
alcohol amílico terciario y una base orgánica terciaria,
tal como piridina o cillidina.
30. 4ª.- Procedimiento, según reivindicación 1,

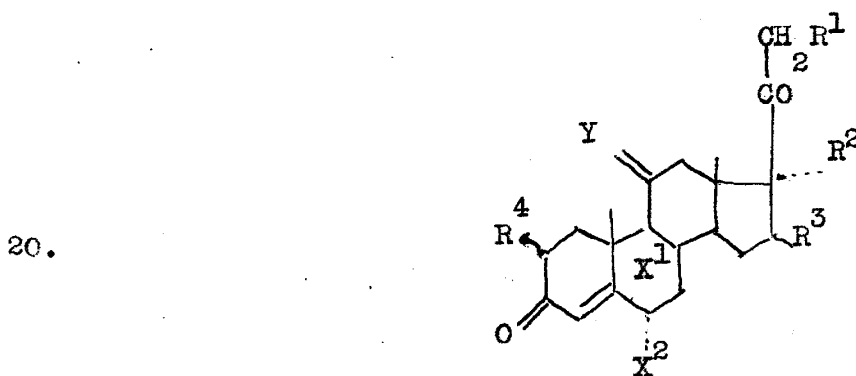


caracterizado porque la deshidrización se efectúa con ayuda de microorganismos 1,2-deshidrizantes.

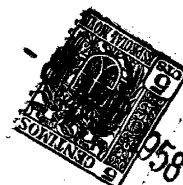
5. 5º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 y 4, caracterizado, porque para la deshidrización se emplean los siguientes microorganismos: *Fusarium solani*, *Fusarium caucasicum*, *Calonectria decora*, *Alternaria passiflorae*, *Ophiobolus heterostrophus*, *Ophiobolus Miyabeanus*, *Didmella Lycopersici* o *Corynebacterium simplex*.

10. 6º.- Procedimiento, según reivindicación 1 caracterizado porque los compuestos 21-hidroxi obtenidos se transforman en sus 21-trimetiloacetatos, 21-ciclopentilopropionatos, 21-fenilopropionatos o 21-hemisuccinatos.

15. 7º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque como material inicial se emplean compuestos de la fórmula



25. donde R¹, R² y R³ significan hidrógeno o grupos hidroxil libres o esterificados, R⁴ hidrógeno o un grupo metílico, X¹ hidrógeno, un átomo de cloro o fluoro, X² un átomo de cloro o fluoro e Y dos átomos de hidrógeno, un grupo



oxo o hidrógeno y un grupo hidroxialfa - o beta-constante libre o esterificado.

5. 8ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 5 caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro y 6 α -fluoro-progesterona.
10. 9ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-17 α -hidroxi-progesterona, así como sus ésteres.
15. 10ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-desoxi-corticosterona, así como sus ésteres.
20. 11ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-17 α -hidroxi-desoxicorticosterona así como sus ésteres.
25. 12ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-cortisona, así como sus ésteres.
30. 13ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-hidrocortisona, así como sus ésteres.
35. 14ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-derivados de 9 α -cloro- y 9 α -fluoro-cortisona, así como sus ésteres.
40. 15ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean

240603



6 α -cloro- y 6 α -fluoro-derivados de 9 α -cloro- y 9 α -fluoro-hidro cortisona, así como sus ésteres.

5. 16^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-derivados de 2 α -metilohidro cortisona, 2 α -metilo-9 α -cloro- y 9 α -fluorocortisona, así como sus ésteres.

10. 17^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-derivados de 2 α -metilohidro cortisona, 2 α -metilo-9 α -cloro- y 9 α -fluoro-hidro cortisona, así como sus ésteres.

15. 18^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-5, caracterizado porque como materiales iniciales se emplean 6 α -cloro- y 6 α -fluoro-derivados de 9 α -cloro- y 9 α -fluoro-16 -dihidroxihidro cortisona e -hidro cortisona, así como sus ésteres.

20. 19^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de pregnadieno; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 8 MAR. 1958

SYNTEX, S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

R.P.