

PATENTE DE INVENCIÓN

CIBA Case 4005/1-31



248073

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres".

=====

*Solicitante:* CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza,  
residente en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a la obtención del 21-semi-éster de compuestos de 3,20-dioxo-21-hidroxi-pregnano, insaturados en el anillo A, de eficacia terapéutica, con el ácido tetrahidroftálico.

5.

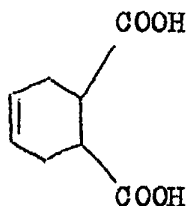
Especial importancia tienen los 21-hemitetra-



248073

- hidroftalatos de desoxicorticosterona, cortisona, hidrocortisona, 9 $\alpha$ -fluoro-cortisona, 9 $\alpha$ -fluoro-hidrocortisona, aldosterona, 1-dehidro-cortisona, 1-dehidro-hidrocortisona, 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-hidrocortisona y -cortisona, 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -hidroxi-hidrocortisona y -cortisona, 1-dehidro-6 $\alpha$ -metilo-hidrocortisona y -cortisona, 1-dehidro-6 $\alpha$ -cloro- y 6 $\alpha$ -fluoro-hidrocortisona y -cortisona, 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-16-metilo- y -16 $\beta$ -metilo-hidrocortisona y -cortisona y 1-dehidro-aldosterona. Estos nuevos ésteres poseen un elevado efecto hormonal suprarrenal y son útiles para el tratamiento de numerosos estados patológicos, entre otros, de aquellos que precisan una terapia aliviadora de inflamaciones o hasta un tratamiento conservador de la vida en caso de desmoronamiento. Una ventaja especial de los productos de la presente invención consiste en que con bases orgánicas o inorgánicas dan soluciones acuosas de las correspondientes sales de reacción neutra, relativamente estables y que por lo tanto, se pueden aplicar en soluciones acuosas.

Los ésteres de la presente invención se obtienen si los ácidos tetrahidroftálicos de la fórmula



- o sus derivados funcionales, tales como halogenuros,

248073<sup>21</sup>



- ésteres, anhídridos o sales se reaccionan con compuestos de 3,20-dioxo-21-hidroxi-pregnano, insaturados en el anillo A, o con sus 21-derivados funcionales, especialmente halogenuros, en ausencia o presencia de agentes diluyentes y/o agentes de condensación y los 21-hemi-tetrahidroftalatos obtenidos se transforman, en caso dado, en sus sales.
- 5.

- Para la obtención de las sales se reaccionan los 21-semiésteres en forma en sí conocida, por ejemplo con hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino, especialmente con bicarbonato sódico, además con bases orgánicas, tales como amina etanólica, amina dietanólica, amina trietanólica, diamina dibenciletilénica, efedrina o  $\alpha$ -1-fenilo-2-metilo-amino-propano.
- 10.

- Los compuestos 3,20-dioxo-21-hidroxipregnano, insaturados en el anillo A, empleados como material inicial, ya son conocidos o se obtienen según otras patentes de los mismos solicitantes, Casos números: 4076, 4078 y 4079.
- 15.

- La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.
- 20.

EJEMPLO 1.

- 7,2 g de 1-dehidro-cortisona y 6,0 g de anhídrido del ácido tetrahidroftálico se disuelven en 50 cm<sup>3</sup> de piridina y bajo nitrógeno se dejan reposar a temperatura de ambiente. Después de 70-80 horas, con tetrazol azul y sosa cáustica, en frio, ya no se puede demostrar más ningún cetol libre. La solución de reacción se vierte entonces sobre 1000 cm<sup>3</sup> de mezcla de hielo-agua (1:1). Se acidifica con ácido clorhídrico
- 25.
- 30.

248073



- diluido, con lo que se precipita el producto de reacción. La precipitación se extrae en una mezcla de cloroformo-tetrahidrofurano (3:2) y el extracto se lava primero varias veces con ácido clorhídrico diluido y finalmente con agua. Los productos de reacción ácidos se extraen a fondo con solución de bicarbonato de sosa diluida y fría, que contenga algo de solución de sosa saturada, y se separan las partes neutras existentes. Los extractos bicarbonato sódicos filtrados, hasta estar limpios
5. se acidifican con ácido clorhídrico diluido. El producto de reacción precipitado se filtra en vacío, se lava a fondo con agua y se seca. Se obtienen 8,3 g de 1-dehidro-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato:
10. P.F. 189-191<sup>o</sup>;  $[\alpha]_D^{25} + 146,3^{\circ}$  (c = 1 % en dioxano);  $\lambda_{\max}$  (alcohol fino) 240 m $\mu$ ,  $\epsilon = 15350$ ; peso equivalente (Titulación): 513. El producto no da con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, un tefido azul inmediato.
15. Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 1-dehidro-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato se disuelven 2,05 g de 1-dehidro-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato en 20 cm<sup>3</sup> de alcohol fino; después se agregan enfriando con hielo 40 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 10-n. La solución se filtra hasta estar limpia y se
20. liofiliza. Se obtienen 2,16 g de la sal sódica del 1-dehidro-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato. El pH de la solución acuosa, al 2,5 %, se encuentra en 6,3 medido con papel Lifán N<sup>o</sup> 670. La sal sódica del 1-dehidro-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato no da con tetrazol azul metanólico y sosa cáustica doble normal, en frío, un tefido azul inmediato.
25. 30.

248073



En forma análoga se obtiene del 1-dehidro-cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato y amina trietanólica la sal trietanolamínica del 1-dehidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato soluble en agua.

5. EJEMPLO 2.

- 7,2 g de 1-dehidro-hidrocortisona y 6,0 g de anhídrido del ácido tetrahidroftálico se disuelven en 50 cm<sup>3</sup> de piridina y, bajo nitrógeno, se calienta durante 30 minutos en el baño maría hirviendo. La solución de reacción enfriada, que con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, no da más tonalidad azul, se introduce a continuación en 1000 cm<sup>3</sup> de mezcla de hielo-agua (1:1) y se pone ácido al congo con ácido clorhídrico diluído. El producto de reacción, que se precipita, se extrae con éster acético y el extracto éster acético se lava primero con ácido clorhídrico diluído y después con agua. Los productos de reacción ácidos se extraen a fondo con solución de bicarbonato sódico diluído y frío como el hielo, y que contiene adicionado algo de solución de sosa, y se separa de las partes neutras. Los extractos bicarbonato sódicos se acidifican con ácido clorhídrico diluído y el producto precipitado se recibe en éster acético. La solución éster acética se lava libre de ácido clorhídrico, se seca, filtra y concentra, con lo que cristaliza el 1-dehidro-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidroftalato.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

PF 233-234<sup>o</sup>;  $[\alpha]_D^{20} + 84^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 1 % en dioxano);  $\lambda_{\max}$  (alcohol fino) 244 m $\mu$ ,  $\epsilon = 15200$ ; peso equivalente (titración): 503. Con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, el producto no da un teñido azul

30.



248073 21 MAR. 1959

inmediato.

- Para la obtención de la sal sódica del 1-dehidro-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydroftalato soluble en agua se mezclan 2,05 g de 1-dehidro-hidrocortisona-hemi-tetrahydroftalato, disuelto en 20 cm<sup>3</sup> de alcohol fino, enfriando con hielo, con 40 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 10-n. La solución filtrada hasta estar limpia se liofiliza. Se obtienen 2,16 g de sal sódica del 1-dehidro-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydroftalato. El pH de la solución acuosa, al 2 $\frac{1}{2}$  %, se encuentra en 6,9, medio con papel Lifán nº 670. La sal sódica del 1-dehidro-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato no da, con tetrazol azul metanólico y sosa cáustica doble normal, un tñido azul inmediato.
- 5.
- 10.
15. En forma análoga se obtiene de 1-dehidro-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydroftalato y amina dietanólica la sal aminodietanólica del 1<sup>de</sup>-hidro-hidrocortisona-21-tetrahydroftalato.

EJEMPLO 3.

20. 100,0 g de 1-dehidro-hidrocortisona y 83,5 g de anhídrido del ácido tetrahydroftálico se disuelven en 695 cm<sup>3</sup> de piridina y se deja reposar a 20-25<sup>o</sup>, durante 72 horas, en atmósfera de nitrógeno, no pudiéndose demostrar con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, ningún cetol más libre. La solución de reacción se introduce agitando en 12 l de una mezcla de hielo-agua (aprox. 1:1) y con 835 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico conc., disueltos en 2 l de agua, se pone ácido al congo. Los productos de reacción precipitados se extraen en total
- 25.
30. con 8 l litros de una mezcla de cloroformo-tetrahydro-

248073

21 MAR.



5. furano (3:2) y los extractos se lavan primero con ácido clorhídrico diluído y después con agua. Los productos de reacción ácidos se separan de los neutrales mediante solución de bicarbonato sódico diluído, frio como el hielo, que contenga adicionada algo de solución de sosa. Los extractos bicarbonato sódicos filtrados hasta estar limpios ayuda de algo de amianto de filtro se acidifican agitando. El producto de reacción precipitado se filtra en vacío, se lava bien con agua y se seca en vacío a 40-50°. El rendimiento es de 133,1 g de 1-dehidro-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato:

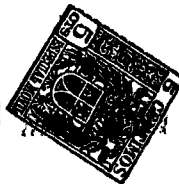
PF 145-150°;  $[\alpha]_D^{20} + 86,9 \pm 3$  (c = 0,5 % en dioxano);  $E_1^{1\%} 244 \text{ m}\mu$  (alcohol fino) = 294; peso equivalente (titración) 512. Con tetrazol azul y sosa cáustica, en frio, el producto no da un tefido azul inmediato.

15. Para la obtención de la sal sódica del 1-dehidro-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato, soluble en agua, se disuelven 2,05 g de 1-dehidro-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato en 30 cm<sup>3</sup> de alcohol fino y enfriando con hielo se agregan 40 cm<sup>3</sup> de solución de bicarbonato sódico 10-n. La solución filtrada hasta estar limpia se liofiliza. Se obtienen 2,1 g de la sal sódica del 1-dehidro-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato. El producto se disuelven fácilmente en agua.

EJEMPLO 4.

25. Una solución de 7,9 g de 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-cortisona y 6,0 g de anhídrido del ácido tetrahidroftálico en 50 cm<sup>3</sup> de piridina seca se dejan reposar durante 30. 72 horas a temperatura de ambiente, no observándose con

248073



- tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, ningún tefido más azul. Para la elaboración se vierte la solución de reacción en 1000 cm<sup>3</sup> de mezcla de hieloagua 1:1, se pone ácido al congo con ácido clorhídrico diluído y se extrae con mezcla de cloroformo-tetrahidrofurano (3:2). El extracto se lava primeramente con ácido clorhídrico/<sup>diluído</sup>y agua; después se extraen los productos de reacción ácidos con solución de bicarbonato sódico diluído, al que se le haya mezclado algo de solución de sosa, y se separa de las partes neutras existentes. Los extractos bicarbonato sódicos filtrados hasta estar limpios se acidifican con ácido clorhídrico diluído, el producto de reacción precipitado se filtra en vacío, se lava a fondo con agua y se seca. Se obtienen 8,2 g de 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato: PF 195-200<sup>2</sup>;  $\lambda_{\max}$  (alcohol fino) 243 m $\mu$ ,  $\epsilon$  15200. Peso equivalente (titración): 521. El producto no da con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, un tefido azul inmediato.
5. 10. 15. 20. EJEMPLO 5.
- 7,9 g de 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-hidrocortisona y 6,0 g de anhídrido del ácido tetrahydro-ftálico, disueltos en 70 cm<sup>3</sup> de lutidina, se dejan reposar durante 85 horas bajo nitrógeno a 20-25<sup>2</sup>, no pudiendose demostrar con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, ningún cetol libre. La elaboración se efectúa como en el ejemplo 4 y da 8,3 g de 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato: PF 195-203<sup>2</sup>;  $\lambda_{\max}$  (alcohol fino) 243 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 15300; peso equivalente (titración): 515. El producto no da con tetrazol
25. 30.

248073



azul y sosa cáustica, en frío, un teñido azul inmediato.

EJEMPLO 6.

5. Se disuelven 3,94 g de 1-dehidro-9 $\alpha$  -fluoro-16 $\alpha$  -hidroxi-hidrocortisona y 3,0 g de anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico en 50 cm<sup>3</sup> de piridina y se deja reposar durante 65 horas a 20-21° bajo atmósfera de nitrógeno; después con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, ya no se puede demostrar ningún cetol más. La solución de reacción se vierte en 500 cm<sup>3</sup> de agua de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta el azul congo y se extrae a fondo con mezcla de cloroformo-tetrahidrofurano (3:2). Después de haber lavado el extracto cloroformo-tetrahidrofuránico hasta estar libre de piridina, con ácido clorhídrico diluido,
10. se extraen los productos de reacción ácidos con solución de bicarbonato sódico diluida a la que se le ha agregado algo de solución de sosa diluida. Los extractos alcalinos se filtran hasta estar limpios después de evaporar los restos de disolvente en vacío, a temperatura de ambiente,
15. empleandose algo de carbón decolorador y amianto de filtro. Se acidifica con ácido clorhídrico diluido, el producto de reacción precipitado se filtra en vacío, se lava a fondo con agua abundante y se seca en vacío a 40-50°. Se obtienen 4,5 g de 1-dehidro-9 $\alpha$  -fluoro-16 $\alpha$  -hidroxi-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato.
20. PT 145-150°;  $\lambda_{max}$  (alcohol fino) 299 m $\mu$  ;  $\epsilon$  = 15000; Peso equivalente (titración): 541.
- 25.

EJEMPLO 7.

30. 3,7 g de 1-dehidro-6 $\alpha$  -metilo-hidrocortisona y 3,0 g de anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico se

248073

21 MAR 1959



- dejan reposar en 50 cm<sup>3</sup> de piridina durante 65 horas a 20-25° bajo nitrógeno. A continuación, la solución de reacción se vierte sobre 600 cm<sup>3</sup> de mezcla de hielo y agua 1:1, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con mezcla de cloroformo-tetrahidrofurano (3:2). El extracto se lava hasta estar libre de piridina, primero con ácido clorhídrico diluido y después se extrae a fondo con solución de bicarbonato sódico diluido que contenga algo de sosa. Los extractos alcalinos se desgasifican, se filtran hasta estar limpios y se acidifican con ácido clorhídrico diluido. El producto de reacción precipitado, se filtra en vacío, se lava a fondo con agua y se seca en vacío a 40-50°. El rendimiento alcanza 4,2 g de 1-dehidro-6  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidroftalato. PF 180-185°;  $\lambda_{\text{max}}$  (alcohol fino) 244 m $\mu$ ,  $\epsilon = 15620$ ; Peso equivalente (titración): 513.
- 5.
- 10.
- 15.
- EJEMPLO 8.
- 20.
- 25.
- 30.

248073



- agitan los productos de reacción ácidos con solución de bicarbonato sódico diluído y frio, al que se le añadió algo de sosa. Los extractos alcalinos se desgasifican en frio, después se filtran hasta estar limpios empleando amianto de filtro y se acidifican con ácido acético diluído. El producto de reacción precipitado se aspira, se lava con abundante agua y se seca en vacío a 50-60°. Se obtienen
5. 9,3 g de 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-hidro cortisona-21-hemi tetra-  
hidroftalato. PF 215-225°.  $\lambda_{\max}$  (alcohol fino) 244  
m $\mu$ .  $\epsilon = 14900$ , peso equivalente (titración) 530.
10. En forma análoga se obtiene del <sup>de</sup> 1-hidro-6  $\alpha$  -  
fluoro-hidro cortisona, por reacción con anhídrido del  
ácido tetrahidroftálico, en un rendimiento de un 82 %, el  
1-dehidro-6  $\alpha$  -fluoro-hidro cortisona-21-hemi-tetrahidrof-  
talato.
15. Para la obtención de la sal sódica soluble en  
agua del 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-hidro cortisona-21-hemi-  
tetrahidroftalato se disuelven 2,17 g de 1-dehidro-6  $\alpha$  -  
cloro-hidro cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato en 30 cm<sup>3</sup>  
de alcohol fino y enfriando con hielo se mezcla con 40 cm<sup>3</sup>  
de sosa cáustica 10-n. La solución filtrada se liofiliza  
según técnica conocida. Se obtienen 2,2 g de la sal sódica  
del 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-hidro cortisona-21-hemi-tetra-  
hidroftalato.
20.  EjemPlo 9.
25. Una solución de 13,2 g de desoxi-corticosterona  
y 12 g de anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico en 100  
cm<sup>3</sup> de piridina se deja reposar durante 80 horas, bajo  
nitrógeno, a 20-25°, siendo entonces negativa la reacción  
de cetol libre con tetrazol azul y sosa cáustica, en frio.
- 30.

248073



5. Para la elaboración se vierte la solución de reacción sobre 2000 cm<sup>3</sup> de mezcla de hielo-agua 1:1, se acidifica con ácido fosfórico y se extrae con mezcla de cloroformo-tetrahidrofurano 3:2. El extracto se lava libre de piridina con ácido fosfórico diluido y agua. A continuación se agitan los productos de reacción ácidos con solución de bicarbonato sódico diluido y frío que contenga algo de sosa. Los extractos alcalinos se desgaseifican en frío, se filtran hasta estar limpios y se
10. acidifican con ácido fosfórico diluido. El producto de reacción precipitado se filtra en vacío, se lava con agua abundante y se seca. Se obtienen 18,5 g del desoxicorticosterona-21-hemi-tetrahidroftalato. PF 163-164<sup>o</sup>;  $\lambda_{\text{max}}$  (alcohol fino) 241 m $\mu$ ,  $\epsilon = 16700$ ; peso equivalente (titración) 475. El producto no da con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, ningún tinte azul inmediato.

20. Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del desoxicorticosterona-21-hemi-tetrahidro-ftalato se disuelven 4,82 g de desoxicorticosterona-21-hemi-tetrahidro-ftalato en 50 cm<sup>3</sup> de metanol y enfriando con hielo se mezcla con 100 cm<sup>3</sup> de solución de bicarbonato sódico 10n. La solución se filtra hasta estar limpia y se liofiliza según técnica conocida. Se obtienen 5,2 g
25. de la sal sódica del desoxicorticosterona-21-hemi-tetrahidro-ftalato.

EJEMPLO 10.

30. 7,2 g de hidrocortisona y 6,0 g de anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico se mantienen en 50 cm<sup>3</sup> de piridina durante 60 horas a 20-25<sup>o</sup> bajo nitrógeno.

248073<sup>21</sup> MAR



- La solución de reacción, que con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, no da ningún teñido azul más, se vierte sobre 1000 cm<sup>3</sup> de mezcla de hielo-agua 1:1 y se acidifica con ácido clorhídrico diluído. El producto de reacción precipitado se recibe en éster acético. Se lava la solución éster acética con ácido clorhídrico diluído. Los productos de reacción ácidos se extraen entonces con solución de bicarbonato sódico diluído, que contiene algo de sosa. Los extractos alcalinos filtrados se acidifican con ácido clorhídrico diluído. El producto de reacción precipitado se filtra en vacío, se lava con agua y se seca en vacío a 50-60°. El rendimiento asciende a 9,1 g de hidrocortisona-21-hemi-tetrahydroftalato. PF 148-150°;  $\lambda_{\max}$  (alcohol fino) 242 m $\mu$ ,  $\epsilon = 16000$ ; peso equivalente (titración) 507. El producto no da con tetrazol azul y sosa cáustica, en frío, un teñido azul inmediato.
- 5.
- 10.
- 15.

- En forma análoga se obtiene de la cortisona por reacción con anhídrido del ácido tetrahydro-ftálico el cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato.
- 20.

EJEMPLO 11.

- 7,56 g de 9  $\alpha$  -fluoro-hidrocortisona y 6,0 g de anhídrido del ácido tetrahydroftálico se dejan reposar en 100 cm<sup>3</sup> de colidina durante 60 horas bajo nitrógeno a temperatura de ambiente, no pudiéndose demostrar ningún cetol libre más con tetrazol azul y sosa cáustica en frío. La ulterior elaboración se efectúa según el ejemplo 4 y da 7,9 g de 9  $\alpha$  -fluoro-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydroftalato.
- 25.

30. En forma análoga se obtiene de 9  $\alpha$  -fluoro-

248073

21 MAR.



cortisona y anhídrido del ácido tetrahidro ftálico en un rendimiento de un 87 % el 9  $\alpha$  -fluoro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato.

EJEMPLO 12.

5. 0,36 g de aldosterona y 0,18 g de anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico se dejan reposar en 5 cm<sup>3</sup> de piridina bajo nitrógeno a temperatura de ambiente hasta que no se pueda demostrar más aldosterona libre. Se vierte sobre agua de hielo y se acidifica con ácido fosfórico diluído. El producto de reacción precipitado se recibe en mezcla de cloroformo-tetrahidrofurano (3:2) y el extracto se lava con ácido fosfórico frío como el hielo diluido. A continuación se extraen los productos de reacción ácidos con solución de bicarbonato sódico diluída, fría como el hielo. Se acidifican de nuevo inmediatamente los extractos bicarbonato sódicos con ácido fosfórico diluído, enfriado con hielo, y los productos de reacción ácidos precipitados se reciben en mezcla de cloroformo-tetrahidrofurano 3:2. El extracto lavado y secado da, después de evaporar, 0,42 g de aldosterona-21-hemi-tetrahidro-ftalato.
- 10.
- 15.
- 20.

25. En forma análoga se obtienen de 1-dehidro-aldosterona, por reacción con anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico en piridina, con un rendimiento de un 75 % el 1-dehidro-aldosterona-21-hemi-tetrahidro-ftalato.

EJEMPLO 13.

30. 7,8 g de 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilohidrocortisona y 6,0 g de anhídrido del ácido tetrahidroftálico se disuelven en 50 cm<sup>3</sup> de piridina y bajo nitrógeno se calientan durante 30 minutos sobre el baño

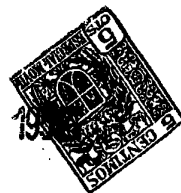


248073

- maría hirviendo. La solución de reacción enfriada, que con tetrazol y sosa cáustica, en frío, no da ningún tñido azul más, se introduce a continuación en una mezcla de 1000 cm<sup>3</sup> de agua -hielo (1:1) y se pone
5. ácido al congo con ácido clorhídrico diluído. El producto de reacción, así obtenido, se extrae con éster acético y el extracto éster acético se lava primeramente con ácido clorhídrico diluído y después con agua. Los productos de reacción ácidos se extraen
10. a fondo con solución de bicarbonato sódico diluido, frío como el hielo, que contenga algo de solución de sosa, y se separa de las partes neutrales. Se acidifican los extractos de bicarbonato sódico con ácido clorhídrico diluído y el producto precipitado se recibe en
15. éster acético. La solución éster acética se lava hasta estar libre de ácido clorhídrico, se seca, y filtra y concentra con lo que cristaliza el 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemitetrahidroftalato. El producto no da con tetrazol azul y sosa cáustica,
20. en frío, ningún tñido azul inmediato.

- Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidroftalato se mezclan 1,9 g de 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-hemitetrahidro-ftalato, disueltos en 20 cm<sup>3</sup> de alcohol fino, enfriando con hielo con 40 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 10-n. La solución filtrada hasta estar limpia se liofiliza y se obtienen la sal sódica del 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidroftalato.
- 25.
30. El pH de la solución acuosa al 2% se encuentra en 6,9,

MAR. 19



248073

medido con papel lifano nº 670. La sal sódica del 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidroftalato no da con tetrazol azul metanólico y sosa cáustica doble normal ningún teñido azul inmediato.

5.

En forma análoga se obtiene de 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidroftalato y amina dietanólica la sal aminodietanólica del 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-tetrahidro-ftalato.

10.

EjemPlo 14.

4,09 g de 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona y 3,00 g de anhídrido del ácido tetrahidroftálico se disuelven en 30 cm<sup>3</sup> de piridina. La solución se calienta bajo nitrógeno durante 30 minutos en el baño maría hirviendo no dando entonces una prueba con tetrazol azul y sosa cáustica diluida, en frio, ningún teñido azul inmediato más. La solución de reacción enfriada se introduce en agua de hielo. Se acidifica con ácido acético. Después de dejar reposar durante la noche se filtra en vacío el producto de reacción precipitado, se lava con agua y se seca. El rendimiento asciende a 4,7 g de 1-dehidro-6  $\alpha$ -cloro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidroftalato, que, con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frio, no da ningún teñido azul inmediato.

15.

20.

25.

30.

Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato se disuelven 1,40 g de 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-

21 MAR.



248073

- tetrahidro-ftalato en 15 cm<sup>3</sup> de alcohol fino, enfriando con hielo se mezcla con 25 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 10-n y se liofiliza. Se obtiene la sal sódica del 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-
5. tetrahidro-ftalato como polvo blanco, amorfo que se disuelve muy fácilmente en agua y con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no da ningún teñido azul inmediato.
- En forma análoga se obtiene de 1-dehidro-6  $\alpha$
10. -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona y anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico en piridina el 1-dehidro-6  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato de fácil solución en álcalis acuosos.
- Según el mismo método de trabajo se obtiene,
15. por reacción de anhídrido del ácido tetrahidroftálico con 1-dehidro-6  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona el 1-dehidro-6  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato y de éste la sal sódica del 1-dehidro-6  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona-
20. 21-hemi-tetrahidro-ftalato fácilmente soluble en agua y con 1-dehidro 6  $\alpha$ -cloro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona el 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato y de éste la sal sódica del 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona-21-
25. hemi-tetrahidro-ftalato fácilmente soluble en agua que, con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no dan ningún teñido azul inmediato.

EJEMPLO 15.

- 3,90 g de 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-
30. cortisona se calientan al baño maría hirviendo con 3,0 g



248073

- de anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico en 30 cm<sup>3</sup> de piridina bajo nitrógeno durante 30 minutos, después de lo cual una prueba con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no da ningún teñido azul inmediato
5. más. La solución de reacción enfriada se introduce en agua de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluído y después de reposar durante la noche se filtra en vacío se lava con agua y se seca. Se obtienen 5,2 g de 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-
10. hemi-tetrahidro-ftalato que con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no da ningún teñido azul inmediato.

- La sal sódica soluble en agua del 1-dehidro-9  $\alpha$ -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato se obtiene disolviendo 2,7 g de 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato en 50 cm<sup>3</sup> de alcohol fino y liofilizando después de agregar 50 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 10-n. La sal sódica del 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato no da con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, ningún teñido azul inmediato.

- En forma análoga se obtiene de 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-cortisona y anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico en piridina, el 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato y de éste, por reacción con la cantidad equivalente de sosa cáustica en alcohol fino, seguido de una liofilización, la sal sódica, fácilmente soluble en agua, del 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato.
- 25.
- 30.



EJEMPLO 16.

- 3,92 g de 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metilo-  
hidrocortisona y 3,0 g de anhídrido del ácido tetrahidro-  
ftálico se disuelven en 50 cm<sup>3</sup> de piridina y bajo nitró-  
5. geno se calienta durante 30 minutos a 90-95°. Para la  
elaboración se vierte la mezcla de reacción enfriada sobre  
hielo y después de acidificar con ácido acético se deja  
reposar durante la noche. Al día siguiente se filtra en  
vacío, se lava con agua y se seca. El rendimiento es  
10. de 4,9 g de 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidroftalato, que, con tetrazol azul  
y sosa cáustica diluída, en frío, no da ningún tñido  
azul inmediato.

- Para la obtención de la sal sódica en agua  
15. del 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metilo-hidrocortisona-  
21-hemi-tetrahidro-ftalato se disuelven 2,7 g de  
1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metilo-hidrocortisona-21-  
hemi-tetrahidro-ftalato en 50 cm<sup>3</sup> de alcohol fino y  
después de agragar 50 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 10-n se  
20. liofiliza según la técnica conocida. Se obtienen 2,8 g  
de sal sódica del 1-dehidro-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metilo-  
hidrocortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato, que, con  
tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no da  
un tñido azul inmediato.

25. EJEMPLO 17.

- 4,10 g de 1-dehidro-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -  
-metilo-hidrocortisona y 3,0 g de anhídrido del ácido  
tetrahidroftálico se disuelven en 40 cm<sup>3</sup> de piridina  
y se calienta durante 30 minutos bajo nitrógeno a  
30. 90-95°. La solución de reacción enfriada se vierte

21 MAR. 195



248073

sobre hielo y agua, se acidifica con ácido acético, después de reposar durante varias horas, convenientemente durante la noche, se filtra en vacío, se lava con agua y se seca. Se obtienen 5,1 g de 1-dehidro-6  $\alpha$ , 9  $\alpha$  -

5. difluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato, que, con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no da un teñido azul inmediato.

Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 1-dehidro-6  $\alpha$ , 9  $\alpha$  -difluoro-16  $\alpha$  -metilo-

10. hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato se disuelve el 1-dehidro-6  $\alpha$ , 9  $\alpha$  -difluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato en alcohol fino y

después de agregar la cantidad equivalente de sosa cáustica, se liofiliza. La sal sódica obtenida del

15. 1-dehidro-6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato no da con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, un teñido azul inmediato.

En forma análoga se obtiene de la 1-dehidro-6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona y anhídrido

20. del ácido tetrahydro-ftálico el 1-dehidro-6  $\alpha$ , 9  $\alpha$  -difluoro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato y de éste, por reacción con la cantidad equivalente de sosa cáustica y liofilización, la sal sódica,

25. de fácil solubilidad en agua, del 1-dehidro-6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato que, con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no da ningún teñido azul inmediato.

Según el mismo procedimiento se obtiene por reacción de anhídrido del ácido tetrahydro-ftálico

30. con 1-dehidro-6  $\alpha$ , 9  $\alpha$ -difluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona

21 MAR.



248073

- el 1-dehidro-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -difluoro-16 $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato y de éste la sal sódica fácilmente soluble en agua del 1-dehidro-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -difluoro-16 $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato
5. y con 1-dehidro-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -difluoro-16 $\beta$  -metilo-cortisona el 1-dehidro-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato y de éste la sal sódica fácilmente soluble en agua del 1-dehidro-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato, que, con
10. tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no dan ningún teñido azul inmediato.

- Análogamente a lo indicado más arriba se obtiene, además, del anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico y 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -difluoro-16 $\alpha$  -metilo-, 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -dicloro-16 $\alpha$ -metilo-, 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metilo-, 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -dicloro-16 $\beta$  -metilo-cortisona e -hidrocortisona los semiésteres del ácido tetrahidroftálico y de éstos las correspondientes sales monosódicas solubles en agua
15. de los 21-hemi-tetrahidroftalatos de la 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$  -metilo-cortisona, de la 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -dicloro-16 $\alpha$  -metilo-cortisona, de la 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -difluoro-16 $\beta$  -metilo-cortisona, de la 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -dicloro-16 $\beta$  -metilo-cortisona, de la 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -difluoro-16 $\alpha$  -metilo-hidrocortisona, de la 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -dicloro-16 $\alpha$  -metilo-hidrocortisona,
20. de la 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$  -difluoro-16 $\beta$  -metilo-hidrocortisona y de la 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -dicloro-16 $\beta$  -metilo-hidrocortisona, que, con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no dan un teñido azul inmediato.

EJEMPLO 18.

30. 4,27 g de 1-dehidro-9 $\alpha$  -fluoro-6 $\alpha$  -cloro-16

248073

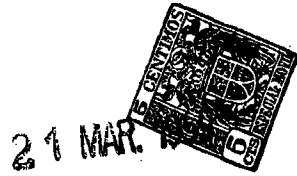


5.  $\alpha$ -metilo-hidrocortisona y 3,0 g de anhídrido del ácido tetrahidroftálico se calientan en 50 cm<sup>3</sup> de piridina bajo nitrógeno durante 30 minutos en el baño maría hirviendo. La mezcla de reacción enfriada se vierte sobre agua de hielo y todo ello se acidifica con ácido clorhídrico diluído. Después de dejar reposar durante la noche se aspira el producto de reacción, se lava con agua y se seca. El rendimiento es de 5,2 g de 10. 1-dehidro-9  $\alpha$ -fluoro-6  $\alpha$ -cloro-16  $\alpha$ -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydroftalato, que, con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no da ningún teñido azul inmediato.

15. Para la obtención de la sal sódica soluble en agua del 1-dehidro-9  $\alpha$ -fluoro-6  $\alpha$ -cloro-16  $\alpha$ -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato se disuelven 2,8 g de 1-dehidro-9  $\alpha$ -fluoro-6  $\alpha$ -cloro-16  $\alpha$ -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato en 50 cm<sup>3</sup> de alcohol fino y después de agregar 50 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 10-n se liofiliza según técnica 20. conocida. Se obtienen 2,8 g de sal sódica del 1-dehidro-9  $\alpha$ -fluoro-6  $\alpha$ -cloro-16  $\alpha$ -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato, que con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frío, no dan un teñido azul inmediato.

25. En forma análoga se obtiene de la 1-dehidro-9  $\alpha$ -fluoro-6  $\alpha$ -cloro-16  $\beta$ -metilo-hidrocortisona y anhídrido del ácido tetrahydro-ftálico, el 1-dehidro-9  $\alpha$ -fluoro-6  $\alpha$ -cloro-16  $\beta$ -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato y de éste, por reacción con la 30. cantidad equivalente de sosa cáustica y liofilización,

248073



la sal sódica, de fácil solubilidad en agua, del 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-6  $\alpha$ -cloro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato, que, con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frio, no dan un teñido azul inmediato.

5.

De acuerdo con los datos indicados más arriba se obtiene del anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico y 6  $\alpha$  -cloro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-, 6  $\alpha$  -cloro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-cortisona e -hidrocortisona los 21-hemi-tetrahidro-ftalatos y las sales sódicas solubles

10.

en agua de los 21-hemi-tetrahidroftalatos de la 6  $\alpha$  -cloro-9  $\alpha$ -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona, de la 6  $\alpha$  -cloro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-cortisona, de la 6  $\alpha$  -cloro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona

15.

y de la 6  $\alpha$ -cloro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-hidrocortisona; Los productos obtenidos no dan con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frio, un teñido azul inmediato.

EJEMPLO 19.

20.

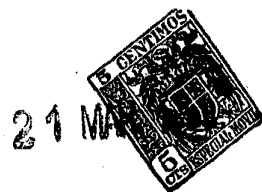
4,08 g de 6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona y 3,00 g de anhídrido del ácido tetrahidro-ftálico se disuelven en 35 cm<sup>3</sup> de piridina y se calienta bajo nitrógeno durante 30 minutos en el bañomaría hirviendo, después de lo cual, una prueba de la solución de reacción con tetrazol azul y sosa cáustica diluida, en frio, contrario al esteroide no esterificado, no da ningún

25.

teñido azul más, La solución de reacción enfriada se vierte en agua de hielo. Se acidifica con ácido acético glacial y después de dejar reposar durante la noche se filtra en vacío el producto de reacción precipitado, se lava con agua y se seca. El rendimiento es de 4,5 g

30.

248073



de 6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato, que con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frio, no da más un teñido azul inmediato.

- Para la obtención de la sal sódica soluble
5. en agua del 6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato se disuelven 1,40 g de 6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato en 20cm<sup>3</sup> de alcohol fino, enfriando se mezcla con 25 cm<sup>3</sup> de sosa cáustica 10-n y se liofiliza. Se obtiene la sal sódica
10. del 6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato, que se disuelve facilmente en agua y con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frio, no da un teñido azul inmediato.
- En igual forma se obtiene por reacción del
15. anhídrido del ácido tetrahydroftálico con 6  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona el 6  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato y de éste la sal sódica, fácilmente soluble en agua, del 6  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato, con
20. 6  $\alpha$  -cloro-16  $\beta$  -metilo-cortisona el 6  $\alpha$  -cloro-16  $\beta$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato y de éste la sal sódica, fácilmente soluble en agua, del 6  $\alpha$  -cloro-16  $\beta$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato, con 6  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-cortisona el
25. 6  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato y de éste la sal sódica, fácilmente soluble en agua, del 6  $\alpha$  -fluoro-16  $\beta$  -metilo-cortisona-21-hemi-tetrahydro-ftalato, con 6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona el 6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona-
30. 21-hemi-tetrahydroftalato y de este la sal dietanolamínica

248073



- facilmente soluble en agua del 6  $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metilo-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato, con 6  $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metilo-hidro-cortisona el 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metilo-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato y de éste
5. la sal sódica, fácilmente soluble en agua, del 6  $\alpha$ -fluoro-16  $\alpha$ -metilo-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato, con 6  $\alpha$ -cloro-16  $\beta$ -metilo-hidro-cortisona el 6  $\alpha$ -cloro-16  $\beta$ -metilo-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato y de éste la sal trietanolamínica,
10. soluble en agua, del 6  $\alpha$ -cloro-16  $\beta$ -metilo-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato y con 6  $\alpha$ -fluoro-16  $\beta$ -metilo-hidro-cortisona el 6  $\alpha$ -fluoro-16  $\beta$ -metilo-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidro-ftalato y de éste la sal sódica, soluble en agua, del 6  $\alpha$ -fluoro-16  $\beta$ -metilo-hidro-cortisona-21-hemi-tetrahidroftalato; los
15. semi-esteres del ácido tetrahidro-ftálico obtenidos y las correspondientes sales solubles en agua no dan con tetrazol azul y sosa cáustica diluída, en frio, un teñido azul inmediato.

20. N O T A

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

25. en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes: 28 de marzo de 1958, nº 57.620, 11 de julio de 1958, nº 61.635 y 29 de enero de 1959, nº 68.872, acogiendo

30. por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios

- 25 -  
248073

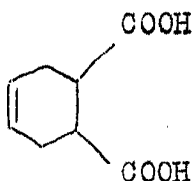


Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres"; caracterizándose por lo siguiente:

5.

1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres, caracterizado porque los compuestos 3,20-dioxo-21-hidroxi-pregnano, insaturados en el anillo A, o sus 21-derivados funcionales, se reaccionan con ácido tetrahidro-ftálico de la fórmula

10.



o sus derivados funcionales reaccionables, y los 21-hemi-tetrahydro-ftalatos obtenidos, en caso dado, se transforman en sus sales.

15.

2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizándose porque se prepara el 21-hemi-tetrahydro-ftalato de la 1-dehidro-cortisona.

20.

3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizándose porque se prepara el 21-hemi-tetrahydro-ftalato de la 1-dehidro-hidrocortisona.

4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizándose porque se prepara el 21-hemi-tetrahydro-ftalato de la 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-cortisona.

25.

5ª.- Procedimiento, según la reivindicación

248073



1, caracterizándose porque se prepara el 21-hemi-tetrahidro-ftalato de la 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-hidro-cortisona.

5. 6<sup>o</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizándose porque se prepara el 21-hemi-tetrahidroftalato de la 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-hidrocortisona.

10. 7<sup>o</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizándose porque se prepara el 21-hemi-tetrahidro-ftalato de la 1-dehidro-6  $\alpha$  -fluoro-hidro-cortisona.

15. 8<sup>o</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizándose porque se prepara el 21-hemi-tetrahidro-ftalato de la 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona.

15. 9<sup>o</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 21-hemi-tetrahidro-ftalato de la 1-dehidro-9  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-cortisona.

20. 10<sup>o</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 21-hemi-tetrahidro-ftalato de la 1-dehidro-6  $\alpha$  -cloro-16  $\alpha$  -metilo-hidro-cortisona.

25. 11<sup>o</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 21-hemi-tetrahidro-ftalato de la 1-dehidro-6  $\alpha$  -fluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidro-cortisona.

12<sup>o</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el 21-hemi-tetrahidro-ftalato de la 1-dehidro-6  $\alpha$  ,9  $\alpha$  -difluoro-16  $\alpha$  -metilo-hidrocortisona.

30. 13<sup>o</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación

21



248073

1, caracterizado porque se prepara el 21-hemi-tetrahydro-ftalato de la 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metilo-cortisona.

14<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación

1, caracterizado porque los 21-hemi-tetrahydro-ftalatos mencionados en los ejemplos 2 - 13 se transforman en sus sales sódicas, di- o trietanólicas o dibencilo-etilenodiamínicas.

15<sup>a</sup>.- Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de veintiocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 MAR 1950

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI  
R.P.