

316

SECCION TECNICA
INSTRUMENTAL P.C.
C 07 A 61
SUBCLASE C K

9 JUN

PATENTE DE INVENCION

Case 6478/1+2/E.

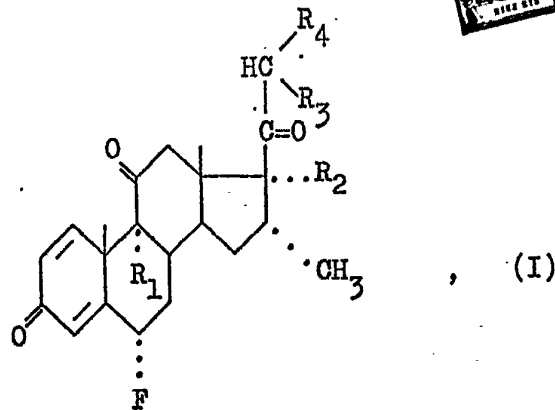
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 21-ALDEHIDOS DE
LA SERIE PREGNANO Y DE SUS DERIVADOS.

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

El objeto de la presente invención es un
procedimiento para la obtención de nuevos 21-alde-
hidos de la serie pregnano y de sus derivados de
fórmuls



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno ó un átomo de fluor, R_2 significa un grupo hidroxilo libre ó esterificado y R_3 y R_4 , cada uno, un grupo hidroxilo libre, esterificado ó eterizado ó R_3 junto con R_4 significa un grupo oxo.

5.

Los mencionados grupos hidroxilo esterifica-

dos son, ante todo, aquellos que se derivan de ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alifática, aromática ó heterocíclica, especialmente de aquellos con 1-18 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, de los ácidos butíricos, de los ácidos valéricos, tales como el ácido n-valérico, ó del ácido trimetilacético, ácido trifluoroacético, de los ácidos caprónicos, tales

10.

15.

como el ácido β -trimetil-propiónico ó del ácido dietilacético, de los ácidos cenéntrico, caprílico, pelargónico, caprílico, undecílico, por ejemplo, el ácido undecilénico, de los ácidos laurínico, miristínico, palmitínico ó estearínico, por ejemplo, del ácido oléico, del ácido ciclopropan-, -buten-, -pentan- y -hexancarboxílico, ácido ciclopropilmetancarboxílico, ácido ciclobutilmetan-

20.



- carboxílico, ácido ciclopentiletancarboxílico, ácido ciclohexiletancarboxílico, de los ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenilacético ó -propiónicos, del ácido benzóico, de los ácidos fenoxialcánicos, tales como
5. el ácido fenoxiacético, de los ácidos dicarboxílicos tales como el ácido succínico, ácido ftálico, ácido quinolínico, del ácido furan-2-carboxílico, ácido 5-terc.-butil-furan-2-carboxílico, ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico, del ácido nicotínico ó del ácido isonicotínico, ó de los ácidos sulfónicos, tales como de
10. los ácidos bencenosulfónicos, ó de los ácidos inorgánicos, tales como de los ácidos fosfóricos ó sulfúricos.

- De los grupos hidroxí eterizados son de mencionar especialmente aquellos que se derivan de alcoholes con 1-8 átomos de carbono, tales como alcoholes
15. alifáticos inferiores, alcohol etílico, alcohol metílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, de los butil- ó amilalcoholes ó de alcoholes aralifáticos, especialmente de alcoholes monocíclicos arilalifáticos inferiores, tales como el alcohol bencílico, ó de alcoholes heterocíclicos, tales como el
20. α -tetrahidropiranol ó -furanol.

- Son de mencionar especialmente también los éteres cíclicos que se derivan de alcoholes polivalentes, por ejemplo, de etilenglicol, de los propilenglicoles ó butilenglicoles.
- 25.

- Los nuevos compuestos de la fórmula (I) de arriba poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran especialmente un efecto antiinflamatorio, tal y como se demuestra en el ensayo con animales,
- 30.



por ejemplo, en administración oral en dosis de 0,1 hasta 0,3 mg/kg en la rata. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como preparados antiinflamatorios. Los nuevos compuestos son también valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.

5.

Es de destacar especialmente el $\Delta^{1,4}$ -

10.

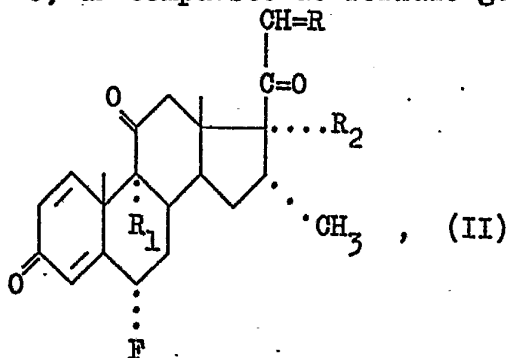
-3,11,20,21-tetraoxo-6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-pregnadieno que, por ejemplo, en la rata, en administración oral, en una dosis de 0,1 mg/kg muestra un destacado efecto antiinflamatorio.

Los compuestos de la fórmula I de arriba se pueden obtener en forma en sí conocida.

15.

Especialmente se pueden obtener sí,

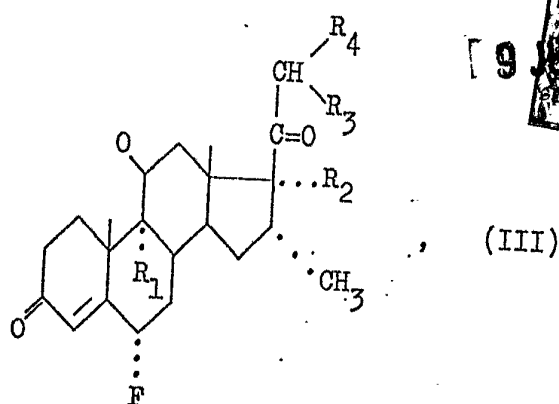
a) un compuesto de fórmula general



en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno ó un átomo de fluor, R₂ significa un grupo hidroxil libre ó esterificado y R significa un resto transformable en el grupo oxo ó el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ ó $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ el resto R se transforma en éstos grupos, significando R₃ un grupo hidroxil eterizado, ó

20.

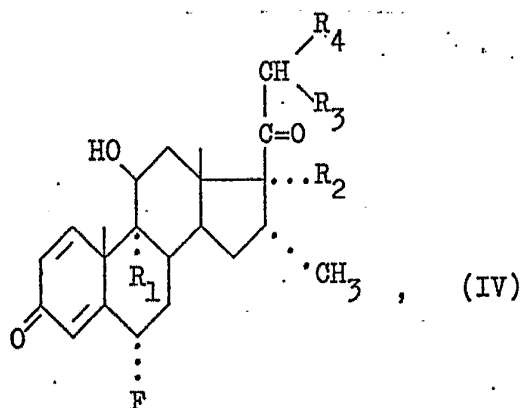
b) en los compuestos de fórmula



en la que R_1 - R_4 tienen el significado indicado en la fórmula (I), en forma en sí conocida, se introduce un doble enlace en la posición 1,2 ó

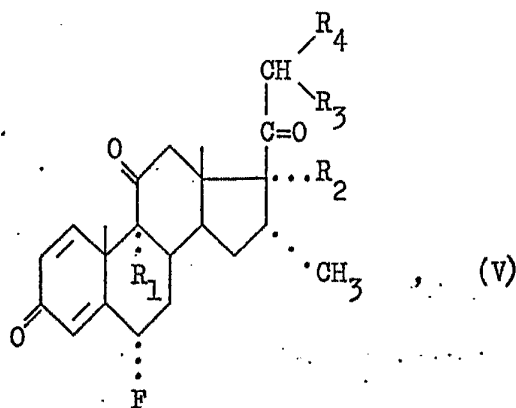
5.

c) en los compuestos de fórmula



en la que R_1 - R_4 tienen el significado indicado en la fórmula (I), en forma en sí conocida, el grupo 11-hidroxi se deshidrogena al grupo oxo ó

d) en los compuestos de fórmula



10.

en la que R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados indica-



5. dos en la fórmula (I) y R_2 significa un grupo hidroxilo libre, un grupo hidroxilo libre R_2 se transforma en un grupo hidroxilo esterificado, y si se desea, los compuestos obtenidos de fórmula (I), donde $\left\langle \begin{matrix} R_4 \\ R_3 \end{matrix} \right\rangle$ significa un grupo oxo libre ó como mínimo uno de los grupos R_3 , R_4 significa un grupo hidroxilo libre, se trata con agentes esterificadores ó eterizadores, ó los compuestos de fórmula (I) en los cuales como
10. mínimo uno de los grupos R_3 , R_4 significa un grupo hidroxilo esterificado ó eterizado, se trata con agente hidrolizante.

15. En la introducción de la agrupación $\left\langle \begin{matrix} R_4 \\ R_3 \end{matrix} \right\rangle$ en los compuestos de fórmula (II) por transformación del grupo R según el método a) de arriba, es éste último preferentemente un grupo hidroxilo libre junto con un átomo de hidrógeno que, en forma en sí conocida, se transforma en el grupo aldehído ó sus derivados arriba mencionados. Según una forma
20. de ejecución preferente se transforma el grupo 21-hidroxilo en un éster del ácido sulfónico, por ejemplo, en el éster p-tosílico, éste último se transforma con una base aromática terciaria, por ejemplo, con piridina, en la sal cuaternaria, ésta, a su vez,
25. se transforma en solución debilmente alcalina con una p-nitrosodialquilalanilina, por ejemplo, p-nitroso-dimetilalanilida, en el 21-nitrón, y éste último se hidroliza, con ácido mineral acuoso diluido, al 21-aldehído deseado.

30. Otra forma del procedimiento general representa la deshidrogenación directa de los compuestos



- 21-hidroxipregnano, empleados como producto de partida, con sales metálicas reducibles, en forme en sí conocida. Como agente de oxidación se emplea, por ejemplo, acetato de cobre-(II) en un disolvente adecuado, tal como metanol ó etanol, en caso dado en presencia de un ácido, por ejemplo, de ácido acético. Una forma de ejecución especial de ésta deshidrogenación consiste en que los compuestos 21-hidroxipregnano se tratan en presencia de las sales de metal reducibles arriba mencionadas, por ejemplo, acetato de cobre-(II), en cantidades catalíticas, con oxígeno molecular.
- 5.
- 10.

- La deshidrogenación del grupo 21-hidroxi en los productos de partida mencionados se puede realizar también con dióxido de selenio en un disolvente adecuado, tal como metanol ó ácido acético glacial. La reacción se puede acelerar ó completar mediante calentamiento. Finalmente se puede lograr la deshidrogenación también con dióxido de manganeso.
- 15.

- Los productos finales obtenidos de los productos de partida mencionados, por deshidrogenación en la posición 21 con ayuda de los procedimientos arriba descritos, se obtienen en distinta forma según las condiciones de aislamiento. Así se precipitan los aldehidos formados de los alcoholes anhidro en la mayoría de los casos en forma de sus hemiacetales. De disolventes libres de hidroxilo se forman, bajo la presencia de agua, los compuestos 21,21-dihidroxi correspondientes a los aldehidos que, en la mayoría de los casos, ya al reposar sobre pentóxido de fósforo
- 20.
- 25.
- 30.



pierden agua y se transforman, bajo coloreamiento en amarillo, en los aldehidos libres.

5. Por reacción de agentes de acilación, tales como haluros anhídridos del ácido carboxílico, por ejemplo, anhídrido acético, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, ó de un ácido sulfónico orgánico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ó de una base terciaria, tal como piridina, se obtienen tanto de los aldehidos libres, como también de sus hemiacetales y los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi, los 21,21-diacilatos.

15. Si sobre los aldehidos libres, sus hemiacetales ó los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi de fórmula (I), se dejan reaccionar alcoholes en presencia de un catalizador ácido se obtienen los correspondientes diacetales. La correspondiente reacción con alcoholes polivalentes conduce hacia los acetales cíclicos mencionados al principio.

20. Para la formación del acetal se pueden reaccionar los aldehidos libres, sus hemiacetales ó los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi, también con ésteres del ácido ortofórmico de los alcoholes correspondientes.

25. Si se desea se pueden transformar los mencionados diacilatos y acetales, por saponificación ácida ó alcalina, en los aldehidos libres ó bien en los correspondientes compuestos 21,21-dihidroxi.

30. Los 21,21-diacilatos y 21,21-diacetales se pueden obtener también de los compuestos de la fórmula



(II) de arriba, en la que R significa dos átomos de halógeno, por ejemplo, dos átomos de bromo. Tales compuestos 21,21-dihalógeno se pueden transformar, por ejemplo, con acilatos de metal del primer grupo del sistema periódico, tales como, por ejemplo, acetatos de alquilo ó acetato de plata, en los correspondientes 21,21-diacilatos ó con alcoholatos alcalinos, por ejemplo, metilato de sodio, en los 21,21-diacetales.

- 5.
10. Para la introducción de un doble enlace en los compuestos de fórmula (III), según el método b), se utilizan métodos de deshidrogenación químicos ó microbiológicos en sí conocidos. De los mencionados en primer lugar son de indicar, por ejemplo, la deshidrogenación mediante dióxido de selenio ó bien ácido selenioso, preferentemente en un alcohol alifático, terciario, tal como terc.-butanol ó alcohol terc.-amílico ó con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en benceno hirviendo ó dioxano. Para la deshidrogenación en la posición 1,2 se puede introducir en forma en sí conocida un átomo de bromo en la posición 2 y disociar éste en forma de hidrógeno bromado.
- 15.
- 20.

Para la deshidrogenación microbiológica se emplean, por ejemplo, cultivos de microorganismos de las clases *Corynebacterium simplex*, *Septomyxa affinis* ó *Didymella lycopersici* ó de enzimas aisladas de ellos separadas del micelo.

- 25.
30. La deshidrogenación de un grupo 11-hidroxil al grupo oxo, según el método c) de arriba, se puede



lograr mediante reacción de compuestos del cromo hexavalente, especialmente del trióxido de cromo en un disolvente orgánico acuoso, tal como acetona ó ácido acético, en caso dado en presencia de un ácido mineral no oxidable, tal como ácido sulfúrico, ó mediante trióxido de cromo en una base orgánica terciaria, tal como piridina.

5. Según el método d) finalmente se esterifica un grupo hidroxilo libre en la posición 17 según métodos en sí conocidos.

10. Los 21-aldehidos libres, obtenidos según los métodos b)-d) ó los compuestos 21,21-dihidroxilo formados de ellos por hidrogenación, se pueden transformar como más arriba descrito bajo a) en los hemiacetales, acetales y acilatos.

15. Los compuestos de las fórmulas II-V de arriba, a emplear como productos de partida, son conocidos ó se pueden obtener en forma en sí conocida. En especial se puede formar un grupo aldehído en los compuestos de fórmulas III-V según los mismos métodos que se han descrito más arriba para el método a) y el grupo aldehído, si se desea, se puede transformar en forma en sí conocida en los acetales, hemiacetales ó ésteres.

20. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan, ó el procedimiento se interrumpe en

25. 30.



cualquier etapa, ó en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para la aplicación en la medicina humana ó veterinaria, que contengan las nuevas sustancias arriba descritas de efecto farmacológico, de la presente invención, como sustancias activas junto con un excipiente farmacéutico. Como excipientes se emplean sustancias orgánicas ó inorgánicas que son adecuadas para la aplicación enteral, por ejemplo oral, parenteral ó topical. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina y otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas ó cápsulas, ó en forma líquida ó semilíquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos ó cremas.

En caso dado estarán éstos preparados farmacéuticos esterilizados y/ó contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación ó emulsión, sales para variar la presión osmótica ó tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los nuevos compuestos pueden servir también como productos de partida para la preparación de otros compuestos valiosos.



Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también como aditivos a los piensos.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

5.

Ejemplo 1

10.

15.

20.

25.

30.

Una solución de 1,022 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- $17\alpha,21$ -dihidroxi- $3,11,20$ -trioxo-pregnadieno en 80 cc de metanol y se mezcla con 20 cc de una solución 0,05-molar de monohidrato de acetato de cobre-(II) en metanol y durante 2 horas se introduce bajo agitación, a temperatura normal, una viva corriente de oxígeno a través de la mezcla de reacción. Después se agrega una disolución de 0,2 g de ácido etilen-diamintetraacético en 20 cc de agua y 1,4 cc de hidróxido sódico 1-N y el metanol se separa por destilación bajo adición de 25 cc de agua, mediante concentración por evaporación en vacío a un volumen residual de unos 10 cc. Se filtra en vacío el producto de reacción practicamente incoloro, cristalizado en forma de rombos, se lava con agua fría como el hielo y se seca en el secador sobre cloruro de calcio. Se obtiene así el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 17α -hidroxi- $3,11,20,21$ -tetraoxo-pregnadieno puro del p.f. $134-142^{\circ}/164-193^{\circ}$.

Se disuelven 11,31 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi- 21 -acetoxi- $3,20$ -dioxo-pregnadieno en 1125 cc de acetona, la solución se enfría a $0-3^{\circ}$, se agregan primeramente, ^{en} el transcurso



de 4 minutos, 75 cc de una disolución 0,4-N, con relación al oxígeno activo, de trióxido de cromo en ácido sulfúrico al 12,5 % (g/v). 3 minutos más tarde se agregan otros 12,5 cc de solución de trióxido de cromo de la misma concentración y finalmente, enfriando continuamente con hielo, en intervalos de cada vez 30 minutos, otras 3 veces 12,5 cc de solución de trióxido de cromo.

Después de la última edición se agita aún durante 30 minutos a 0-3°, después se mezcla con 750 cc de agua fría como el hielo y 250 cc de solución de bisulfito sódico 0,2-N, el producto de reacción se concentra en vacío a unos 1125 cc y el residuo acuoso se agita varias veces con una mezcla de acetato de etilo-éter-(3:1). Los extractos se lavan consecutivamente con agua, solución 0,2-N de bisulfito sódico y agua, la fase orgánica reunida se seca con sulfato sódico, se filtra y el filtrado se concentra en evaporación a un volumen residual de unos 100 cc. Agregando varias veces éter y, volviendo a concentrar de nuevo, se expulsa la cantidad principal del acetato de etilo residual y se obtiene, mediante aspiración de la lejía madre, lavando ulteriormente con éter y mezclas de éter-éter de petróleo, con cada vez mayor contenidos de éter de petróleo, y secado, 10,20 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -dihidroxi-21-acetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno puro en agujitas incoloras del p.f. 210-216°.

5,625 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno



- se disuelven, bajo exclusión de oxígeno, en 450 cc de metanol, la solución se enfría a $0-3^{\circ}$ y, a ésta temperatura, se gotean en el plazo de 5 minutos 50 cc de solución acuosa 0,5-molar de carbonato potásico. Después se agita la mezcla aún durante 30 minutos a $0-3^{\circ}$, se mezcla después con solución de cloruro amónico 0,5-N y todo se concentra por evaporación en vacío, bajo adición de 100 cc de agua, a un volumen residual de unos 200 cc.
- 5.
10. Mediante agitación del residuo acuoso con acetato de etilo, lavado de los extractos con agua, secado y evaporación en vacío, se obtiene un residuo cristalino del que, por recristalización con acetona-éter, se obtienen 4,255 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno
15. puro en agujas incoloras del p.f. $198-202^{\circ}$.

Ejemplo 2

- 1 g de hidrato del $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetra-oxopregnadieno
20. se recubren con 100 cc de una solución al 1 % de hidrógeno clorado en metanol. Después de haber agitado la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente se evapora en vacío, el dimetilacetal en bruto se recoge en cloruro metilénico y la solución se
25. filtra a través de una columna de 25 g de óxido de aluminio (actividad IV). Los eluados obtenidos por cloruro metilénico-éter (1:1) se reúnen y se concentran en vacío. Agregando cuidadosamente éter se precipita el
30. $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-21,21-dimetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno.



0,4 g del $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-21,21-dimetoxi-3,11,20-trioxo-pregna-dieno obtenido se disuelven en 25 cc de tetrahidrofurano y se agregan 75 cc de ácido perclórico acuoso 2,66-molar. La solución se somete durante 10 horas a una destilación lenta bajo presión reducida, sustituyendo continuamente la mezcla de tetrahidrofurano-agua separada por destilación. Se mezcla a continuación la solución con 125 cc de agua, se concentra por evaporación en vacío para eliminar la cantidad principal de tetrahidrofurano, precipitándose entonces el hidrato del $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetra-oxo-pregnadieno.

0,3 g de aldehído-hidrato obtenido se disuelven en 30 cc de metanol y la solución se concentra por evaporación, después de agregar 0,03 cc de ácido acético glacial y diluir con 120 cc de agua, a un volumen residual de 12,5 cc. Se obtiene de ésta manera el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetra-oxo-pregnadieno en forma del 21-metil-hemiacetal del p.f. 129-135°.

Ejemplo 3

2,1 g de hidrato del $\Delta^{4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregano se recubren con 100 cc de alcohol terc.-amílico y todo se calienta, después de agregar 2,22 g de dióxido de selenio, durante 24 horas bajo agitación en el baño María hirviendo. Se separa entonces por filtración del selenio sólido y el filtrado se evapora en vacío



- hasta sequedad. El residuo se disuelve en acetona y se limpia por cromatografía de capa delgada preparativa sobre gel de sílice empleando cloroformometanol (95:5) como fluyente. La elución de la zona principal absorbente de los rayos ultravioletas, que no muestra la fluorescencia del hidróxido sódico, con acetona-metanol (9:1) y concentración del eluado bajo adición progresiva de agua, suministra el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno en forma del 21-metil-hemiacetal del p.f. 129-135 $^{\circ}$.

Disolviendo repetidas veces el 21-hemiacetal obtenido en acetona, vertiendo la solución en agua y separando por destilación totalmente la acetona, se obtiene el correspondiente 21-aldehído-hidrato.

15. Ejemplo 4

- En un recipiente de agitación se inyectan 2,5 litros de caldo de cultivo, conteniendo 2,5 g de extracto de levadura y 2,5 g de peptona, con 250 cc de un cultivo de agitación de *Corynebacterium simplex* y bajo buena ventilación se incuba durante 16 horas a 28 $^{\circ}$.

- Después se agrega una solución de 1 g de hidrato del $\Delta^{4-6,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregneno en 100 cc de metanol y todo se ajusta a 28 $^{\circ}$, bajo una buena ventilación, durante 48 horas. Después se agita el caldo de fermentación varias veces en acetato de etilo-éter (2:1). Reuniendo y secando con sulfato sódico y evaporación en vacío se obtiene un residuo amorfo que contiene el producto.



de deshidrogenación deseado. Mediante cromatografía en capa delgada preparativa en gel de sílice, empleando cloroformo-metanol (95:5) como fluyente, elución con acetato de etilo-metanol (9:1) y concentración por evaporación del eluado en vacío bajo adición de agua se obtiene de ello el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno puro en forma del 21-metil-hemiacetal del p.f. 129-135°.

Disolviendo repetidas veces el 21-hemiacetal obtenido en acetona, vertiendo la solución en agua y separando totalmente por destilación la acetona, se obtiene el correspondiente 21-aldehído-hidrato.

Ejemplo 5

Una solución de 100 mg de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -acetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno en 8 cc de metanol se mezclan con 2 cc de una solución de 0,05-molar de monohidrato de acetato de cobre (II) en metanol y durante 2 horas se introduce, bajo agitación, una viva corriente de oxígeno a través de la mezcla de reacción.

Se agregan a continuación 2 cc de una solución acuosa 0,03-molar de la sal disódica del ácido etilendiamino tetracético y todo ello se concentra por evaporación, en vacío, bajo adición de 1 cc de agua hasta un volumen residual de 1 cc. El producto de reacción que se obtiene, al enfriar a 0°, en forma cristalina se recoge en un filtro en vacío, se lava con poca agua fría como el hielo y se seca en vacío sobre cloruro de calcio. Se obtiene el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-16 α -metil-17 α -acetoxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno

9 JUN



- 18 -

en forma de su 21-metil-hemiacetal del p.f. 251.255° (bajo teñido en amarillo y reducida descomposición).

El producto de partida empleado en el ejemplo de arriba se obtiene como sigue:

5. 3,9 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,11,20-trioxo-pregnedieno se recubren, en una atmósfera de nitrógeno, con 5 cc de una solución 0,02-molar de mono-hidrato del ácido p-toluenosulfónico en dimetilformamida, se agregan 5 cc de ortoacetato de trietilo y todo se calienta durante 4 horas a 112-115°. La mezcla de reacción se enfría entonces, bajo exclusión de humedad, a 20° y después de agregar 0,20 cc de piridina se evapora a 0,05 Torr. El residuo resinoso se disuelve en acetato de etilo-éter (2:1),
10. la solución se lava varias veces con agua, la fase superior se seca finalmente con sulfato sódico y se evapora en vacío. Mediante recristalización del producto en bruto en éter, empleando acetona como facilitador de la solución, se obtienen cristales beige
15. claros que se disuelven en 40 cc de cloroformo-acetona (95:5) y se limpian cromatográficamente en una columna preparada bajo las mismas mezclas de disolventes de 250 g de gel de sílice. Las partes eluibles con cloroformo-acetona (95:5), unitarias según el
20. cromatograma de capa delgada, se limpian y suministran después recristalizar en éter, el $\Delta^{1,4}$ -6 α -
25. -fluor-16 α -metil-17 α ,21-(1'-etoxi)-etiliden-dioxi-3,11,20-trioxo-pregnedieno, en agujas incoloras del p.f. 140-142° / 202-210°.
30. A una solución preparada en atmósfera de ni-



5. trógeno de 1150 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-16 α -metil-
-17 α ,21-(1'-etoxi)-etilendioxi-3,11,20-trioxo-pregna-
dieno en 95 cc de metanol se gotean, a 25-28 $^{\circ}$, en el
plazo de 5 minutos, 5 cc de una solución acuosa 2-N
de ácido oxálico, la mezcla se calienta entonces en
el transcurso de otros 15 minutos a 50-53 $^{\circ}$ y se men-
tiene aún durante 10 minutos a ésta temperatura. Des-
pués de éste tiempo se enfría el producto de reac-
ción a 0 $^{\circ}$, se neutraliza con 50 cc de solución 0,2-N
10. de bicarbonato sódico y el metanol se separa por eva-
poración en vacío.

15. El residuo acuoso se extrae inmediatamente
con acetato de etilo-éter (2:1), el extracto se lava
con solución 0,04-N de bicarbonato sódico y con agua,
se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El
producto en bruto, amorfo, contiene, además del 17 -
monoacetato deseado, una cantidad subordinada del
21-monoacetato, que se puede separar disolviendo el
producto en bruto en 20 cc de cloroformo-
20. acetona (75:25) y cromatografía en 100 g de gel de
sílice; el 21-acetato se encuentra entonces en las
primeras partes eluibles con cloroformo-acetona
(75:25). Las siguientes fracciones separadas con la
misma mezcla, que son unitarias según el cromatograma
25. de capa delgada, se reúnen y suministran de acetona-
éter (1:4) del $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-16 α -metil-21-hidroxi-
-17 α -acetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno puro, en
forma de drusas incoloras, brillantes, del p.f.
30. 215-217 $^{\circ}$.



Ejemplo 6

- 2,5 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-
-21-hidroxi-17 α -benzoiloxi-3,11,20-trioxo-pregna-
dieno se disuelven en 200 cc de metanol. Después de
5. agregar una disolución de 0,4 g de monohidrato de ace-
tato de cobre (II) en 80 cc de metanol, se introduce
oxígeno a través de la solución, durante 4 horas bajo
agitación a temperatura ambiente. El teñido azul ul-
tramarino, que se presenta inmediatamente después
10. de reunir las dos soluciones, se aclara rápidamente
al introducir oxígeno y se vuelve más verde azulado.
Después se agrega una disolución de 1 g de ácido eti-
lendiamintetraacético en 100 cc de agua y 0,7 cc de
lejía sódica-N y la solución de reacción azul inten-
15. so, que así se forma, se concentre en vacío a 30-40°
de temperatura del baño. El producto de reacción
cristalizado se separa por filtración en vacío, se
lava con agua y finalmente con algo de metanol in-
tensamente enfriado y se seca a 60-70° en vacío-
20. Se obtiene el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-17 α -
-benzoil-oxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno, en
forma de su 21-metil-hemiacetal.

El producto de partida empleado en el ejem-
plo de arriba se prepara como sigue:

25. 6,0 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-
-17 α ,21-dihidroxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno se
calientan con 6,0 cc de ortobenzoato de trietiljo y
0,025 g de monohidrato del ácido tolueno-4-sulfónico
en 6,0 cc de dimetilformamida durante 3 horas a
30. 105-110°. A continuación se evapora totalmente en



vacío, la solución de reacción algo marrón. El residuo se dirige con algo de metanol. Se separa del producto de partida de difícil solubilidad, la lejía madre evaporada se cristaliza en tolueno-acetona y se obtiene el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α , 21-(1'-etoxi)-bencilendioxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno del p.f. 205-210°.

2,5 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α , 21-(1'-etoxi)-bencilendioxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno se disuelven en 30 cc de etanol y se agita con 5 cc de ácido sulfúrico 1-N a 40° durante 2 minutos. La mezcla de reacción se evapora totalmente en vacío, el residuo se recrystaliza en metanol diluido y se obtiene el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -benzoilozi-3,11,20-trioxo-pregnadieno.

Ejemplo 7

6 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor-21,21-dibromo-16 α -metil-17 α -propionoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno se agitan junto con 2 g de acetato potásico, con 150 cc de acetona, bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, hasta que una muestra de la solución de reacción en el cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice no permita apreciar ningún material de partida más. A continuación se separa ampliamente, por destilación, en vacío la acetona y el residuo se recoge en cloruro metilénico y agua. La solución de cloruro metilénico separada se lava consecutivamente con agua, solución de bicarbonato sódico acuoso diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. Después de recrystalizar el producto en bruto en acetona-agua se obtiene el $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -



-difluor-16 α -metil-17 α -propionoxi-21,21-diacetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno.

5. 2,80 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-17 α -propionoxi-21,21-diacetoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno se disuelven en 375 cc de dioxano y se mezcla con 1130 cc de ácido perclórico 0,133-molar. La mezcla de reacción se somete durante 8-10 horas a una destilación lenta sustituyendo continuamente la mezcla de dioxano-agua que se destila. Después de diluir con agua se destila el dioxano ampliamente en vacío y se extrae el producto de reacción con acetato de etilo. El extracto se lava consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, agua, solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y agua, la solución éster acética, secada sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora totalmente. El producto en bruto obtenido se recrystaliza en metanol y suministra el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-17 α -propionoxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno en forma de su 21-metil-hemiacetal.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Disolviendo repetidas veces el 21-hemiacetal obtenido en acetona, vertiendo la solución en agua y separando totalmente por destilación la acetona se obtiene el correspondiente 21-aldehído-hidrato.

Ejemplo 8

30. 1,43 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-21,21-dibromo-16 α -metil-17 α -propionoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno se disuelve a 0° en 230 cc de acetona anhidro, se gotean bajo agitación, en el transcurso de 2 horas, igualmente 15 cc de una suspensión 0,4-

9 JUN



- molar de metilato sódico en benceno y terminada la adición se agite aún durante 1/2 horas bajo enfriamiento desde el exterior con hielo. El producto de reacción se vierte entonces bajo agitación en 250 cc de solución fría como el hielo, 0,02-molar de cloruro amónico y la acetona se separa por destilación en vacío. El dimetilacetal en bruto precipitado se recoge en cloruro metilénico-éter (1:2), el extracto se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora.
5. El residuo se recrystaliza varias veces en acetona-éter y se obtiene así el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 9 α -difluor-16 α -metil-17 α -propionoxi-21,21-dimetoxi-3,11,20-trioxo-pregnedieno.
10. 0,510 g del $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 9 α -difluor-16 α -metil-17 α -propionoxi-21,21-dimetoxi-3,11,20-trioxo-pregnedieno obtenido se disuelven en 50 cc de tetrahydrofurano y se agregan 200 cc de ácido perclórico acuoso 2,66-molar. La solución se somete durante 10 horas a una destilación lenta, bajo presión reducida, sustituyéndose continuamente la mezcla de tetrahydrofurano-agua, separada por destilación. A continuación se diluye el producto de reacción con 250 cc de agua y para retirar el tetrahydrofurano se concentra por evaporación en vacío. Se obtiene así el hidrato del
15. $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 9 α -difluor-16 α -metil-17 α -propionoxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnedieno.
20. 0,3 g del aldehído-hidrato obtenido se disuelve en 50 cc de metanol, la solución se concentra, después de agregar 0,05 cc de ácido acético y diluir
- 25.
- 30.

9 JUN.



5. con 200 cc de agua en vacío a un volumen residual de aproximadamente 20 cc. Se obtiene así el $\Delta^{1,4-6\alpha, 9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-17 α -propionoxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno en forma del 21-metil-hemiacetal del p.f. 222-224°.

Ejemplo 9

10. A una solución de 1,065 g de $\Delta^{1,4-6\alpha, 9\alpha}$ -difluor-16 α -metil-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20,21-trioxo-pregnadieno (monohidrato) en 25 cc de piridina, que contiene un % en volumen de agua se agregan, en una sola vez, 100 cc de una solución 0,2-molar preparada por separado de complejo piridina-trióxido de cromo, que contiene un 1 % en volumen de agua y todo ello se agita durante 48 horas a 25° bajo nitrógeno. La
15. mezcla de reacción se evapora entonces en vacío hasta sequedad y la piridina retenida se retira por evaporación en vacío de 4 veces cada vez con 12,5 cc de tolueno. El residuo sólido se extrae frotando con un total de 125 cc de tetrahidrofurano anhidro y el extracto se filtra a través de una columna preparada
20. de 2,5 g de tierra de infusorios y 2,5 g de carbón activo en tetrahidrofurano. El filtrado se evapora en vacío, el residuo se disuelve en 25 cc de cloroformo-acetona (95:5) y se cromatografía en una columna preparada en el mismo disolvente de 100 g de gel de sílice (desactivizado con un 10 % en peso de agua). Las
25. fracciones obtenidas por elución con cloroformo-acetona (95:5), unitarias según el cromatograma de capa delgada, se recristalizan en metanol-agua. Se obtiene el



$\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 17α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno puro de $134-142^\circ$ / $164-193^\circ$.

Ejemplo 10

5. Preparado farmacéutico en forma de un unguento, para aplicación local conteniendo el 21-metil-hemiacetal del $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluor- 16α -metil- 17α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno.

Composición

10.	Vaselina	
	Aceite de parafina	65,0 %
	Alcoholes grasos superiores	
	Ceras	10,0 %
	Derivados de polioxietilen-sorbitano	
	Sorbitano-éster del ácido graso	4,45 %
15.	Agente de conservación	0,2 %
	Perfume	0,1 %
	Agua	20,0 %
20.	21-metil-hemiacetal del $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -difluoro- 16α -metil- 17α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno	0,25 %

Preparación

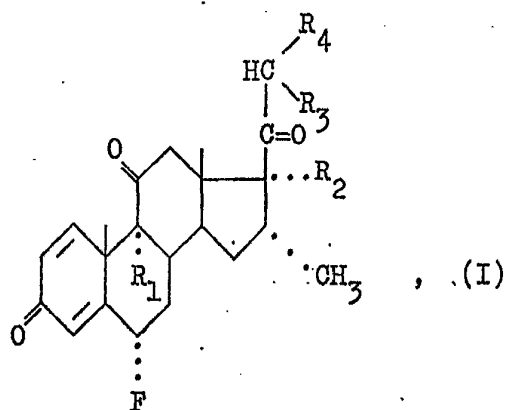
25. Las grasas y los emulsivos se funden conjuntamente, el agente de conservación se disuelve en agua y la solución acuosa se emulsiona a temperatura más elevada con la fusión. Durante el enfriamiento



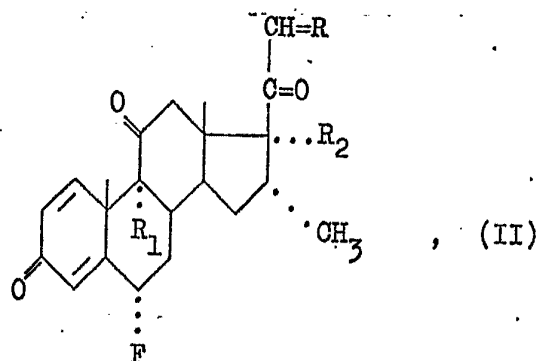
de la emulsión, así obtenida, se incorpora en la emulsión una suspensión del principio activo en una parte de la fusión y después se agrega el perfume.

N O T A

5. 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 dos solicitudes de patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 8603/68 de 10 de junio de 1.968, y 7138/69 de 9 de mayo de 1.969; acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 21-ALDEHIDOS DE LA SERIE DE PREGNANO Y DE SUS DERIVADOS; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
20. 1.- Procedimiento para la obtención de 21-aldehidos de la serie pregnano y de sus derivados de fórmula



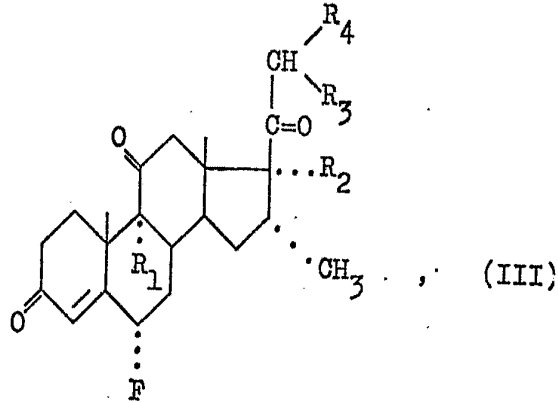
5. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno ó un átomo de fluor, R_2 significa un grupo hidroxil libre ó esterificado y R_3 y R_4 , cada uno, un grupo hidroxil libre, esterificado ó eterizado ó R_3 junto con R_4 significa un grupo oxo, caracterizado porque en un compuestos de fórmula general



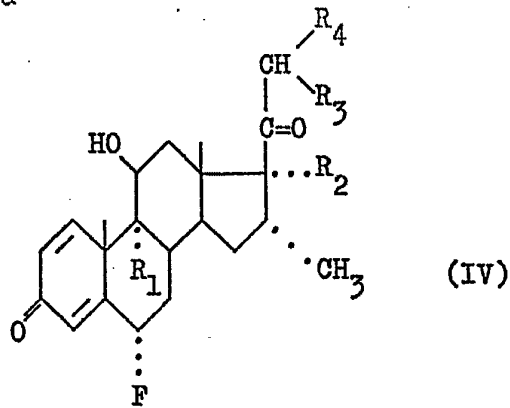
10. en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno ó un átomo de fluor, R_2 significa un grupo hidroxil libre ó esterificado y R significa un resto transformable en el grupo oxo ó el grupo el resto R se



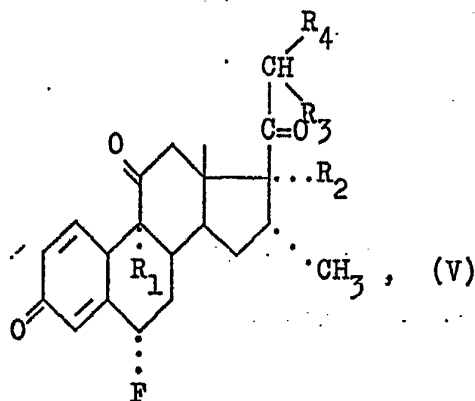
transforme en éstos grupos, significando R_3 un grupo hidroxí eterizado, ó en los compuestos de fórmula



5. en la que R_1-R_4 tienen el significado indicado en la fórmula (I) en forma en sí conocida se introduce un doble enlace en la posición 1,2, ó en los compuestos de fórmula



10. en la que R_1-R_4 tienen el significado indicado en la fórmula (I) en forma en sí conocida el grupo 11-hidroxí se deshidrogena al grupo oxo, ó en los compuestos de fórmula



9 JUN. 1969

- en la que R_1 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados en la fórmula (I) y R_2 significa un grupo hidroxilo libre, un grupo hidroxilo libre, R_2 se transforma en un grupo hidroxilo esterificado, y si se desea, los compuestos obtenidos de fórmula (I) donde $\langle R_4$ significa un grupo oxo libre ó como mínimo uno R_3 de los grupos R_3 , R_4 significa un grupo hidroxilo libre, se trata con agentes esterificadores ó eterizadores, ó los compuestos de fórmula (I) en los cuales como mínimo uno de los grupos R_3 , R_4 significa un grupo hidroxilo esterificado ó eterizado, se trata con agentes hidrolizantes.
- 5.
- 10.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en los compuestos de la fórmula indicada, en la que R significa un grupo hidroxilo libre junto con un átomo de hidrógeno, el grupo 21-hidroxilo se transforma, en forma en sí conocida, en el grupo aldehído ó sus hemiacetales.
- 15.

- 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo 21-hidroxilo se transforma en un éster del ácido sulfónico, éste último se transforma con una base aromática terciaria en la sal cuaternaria y ésta, a su vez, en solución debilmente alcalina con una p-nitrosodialquilanilina en el 21-nitrato y éste último se hidroliza con ácido mineral acuoso diluido al 21-aldehído.
- 20.
- 25.

- 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo 21-hidroxilo se trata con sales metálicas reducibles.
- 30.



- 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque como sal metálica se emplea el acetato de cobre-(II).
5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo 21-hidroxi se oxida con oxígeno molecular, en presencia de sales metálicas reducibles en cantidades catalíticas, al grupo 21-aldehído.
10. 7.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo 21-hidroxi se oxida con dióxido de selenio al grupo 21-aldehído en metanol ó ácido acético glacial.
15. 8.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el grupo 21-hidroxi se oxida mediante dióxido de manganeso al grupo 21-aldehído.
20. 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en los compuestos de fórmula (III) el doble enlace en la posición 1,2 se introduce por vía química.
25. 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque los compuestos de fórmula (III) se deshidrogenan mediante dióxido de selenio ó ácido selenioso en un alcohol alifático terciario.
30. 11.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque los compuestos de fórmula (III) se deshidrogenan con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en benceno ó dioxano hirviendo.
- 12.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque para la deshidrogenación en la posición 1,2 los compuestos de fórmula (III)



se bromizan, en forma en sí conocida, en la posición 2 y en los derivados de bromo obtenidos se disocia hidrógeno bromado.

5. 13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en los compuestos de fórmula (III) el doble enlace en la posición 1,2 se introduce por vía microbiológica.

10. 14.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque se emplean cultivos de las clases *Corynebacterium simplex*, *Septomyxa affinis* ó *Didymella lycopersici* ó las enzimas de ellos separadas del micelo.

15. 15.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidrogenación del grupo 11-hidroxi al grupo oxo se efectúa con compuestos del cromo hexavalente.

16.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque se emplea trióxido de cromo en piridina.

20. 17.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque se emplea trióxido de cromo en un disolvente orgánico acuoso, en caso dado en presencia de un ácido mineral no oxidable.

25. 18.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agentes eterizantes se dejan reaccionar alcoholes en presencia de un catalizador ácido.

30. 19.- Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque se emplean alcoholes con 1-8 átomos de carbono.



- 20.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque se emplean alcanoles alifáticos inferiores.
5. 21.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque se emplea alcohol metílico, alcohol etílico ó los alcoholes propílicos.
- 22.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque se emplean alcoholes monocíclicos aril-alifáticos inferiores.
10. 23.- Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque se emplean alcoholes polivalentes.
- 24.- Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque se emplea etilenglicol.
15. 25.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agentes esterificantes se emplean haluros ó anhídridos del ácido carboxílicos en presencia de un ácido inorgánico fuerte ó de un ácido sulfónico orgánico.
20. 26.- Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque se emplea anhídrido ácido acético y ácido p-toluenosulfónico.
25. 27.- Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque como agente esterificador se emplean haluros ó anhídridos del ácido carboxílico en presencia de una base orgánica terciaria.
30. 28.- Procedimiento según las reivindicaciones 25-27 caracterizado porque se emplean derivados de ácido del ácido carboxílico, con 1-18 átomos de carbono.



29.- Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque se emplean derivados de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores.

5. 30.- Procedimiento según la reivindicación 29, caracterizado porque se emplean derivados del ácido acético.

31.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente de eterificación se emplea el éster del ácido ortofórmico.

10. 32.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, y 6 caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}-6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- -16α -metil- -17α , 21-dihidroxi-3,11,20-trioxo-pregna-dieno.

15. 33.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 6 caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}-6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- -16α -metil- -17α -propionoxi-21-hidroxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno.

20. 34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 6 caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}-6\alpha$ -fluoro- -16α -metil- -17α -acetoxi-21-hidroxi-3,11,20-trioxo-pregna-dieno.

25. 35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 6 caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}-6\alpha, 9\alpha$ -difluoro- -16α -metil- -17α -benzoiloxi-21-hidroxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno.

30. 36.- Procedimiento según una de las reivindi-

9 JUN 9 1951
PATENT OFFICE
WASHINGTON, D. C.

- 34 -

caciones 1 y 9, caracterizado porque como producto de partida se emplea el Δ^4 -6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregнено.

5. 37.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 10 caracterizado porque como producto de partida se emplea el Δ^4 -6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregнено.

10. 38.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II) donde R significa dos átomos de halógeno se trate con acilatos metálicos del primer grupo del sistema periódico ó con alcoholatos de metal alcalino.

15. 39.- Procedimiento según la reivindicación 38, caracterizado porque se emplean productos de partida en los cuales R representa dos átomos de bromo.

40.- Procedimiento según la reivindicación 39, caracterizado porque se emplea un acetato de metal alcalino ó acetato de plata.

20. 41.- Procedimiento según la reivindicación 39, caracterizado porque se emplea metilato de sodio.

25. 42.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 38-41 caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluoro-21,21-dibromo-16 α -metil-17 α -propionoxi-3,11,20-trioxo-pregnadieno.

30. 43.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 19-24, caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-17 α -hidroxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno ó un 21-hemiacetal del mismo.

9 JUN 1969



5. 44.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 19-24 caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-17 α -propionoxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno ó un 21-hemiacetal del mismo.

10. 45.-Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 19-24 caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-17 α -benzoiloxi-3,11,20,11-tetraoxo-pregnadieno ó un 21-hemiacetal del mismo.

15. 46.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 19-24 caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluoro-16 α -metil-17 α -acetoxi-3,11,20,21-tetraoxo-pregnadieno ó un 21-hemiacetal del mismo.

20. 47.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se emplea el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,9 α -difluor-16 α -metil-11 β ,17 α -dihidroxi-3,20,21-trioxo-pregnadieno.

20. 48.- Procedimiento para la obtención de 21-aldehidos de la serie pregnano y de sus derivados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria .

25. Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

9 JUN 1969

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GÓMEZ FERRAZ Y MODEST

p. p. Firmador A. GARCIA BRAVO