

368835

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 5497/E.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A01</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>b</u>



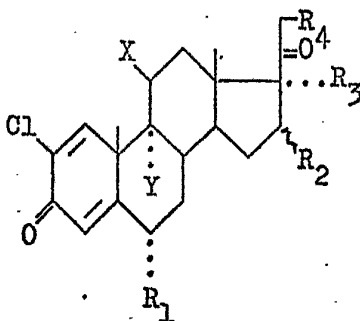
Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de halogenopregnadienos.

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

El objeto de la presente invención son
nuevos esteroides de la serie pregnano, sustituidos
por cloro en la posición 2, de fórmula general



(I)

en la que R_1 significa hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de halógeno, R_2 significa hidrógeno o un grupo metilo en la posición α ó β , R_3 significa un grupo hidroxilo libre o esterizado, especialmente un grupo hidroxilo esterizado con un ácido alcano-carboxílico inferior y R_4 significa un grupo hidroxilo libre, esterizado o eterizado, X e Y significan, cada uno, un átomo de halógeno y un procedimiento para su obtención.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- Los mencionados grupos hidroxi esterizados son, ante todo, aquellos que se derivan de los ácidos carboxílicos orgánicos de la serie alifática, alicíclica, aromática o heterocíclica, especialmente de aquellos con 1-18 átomos de carbono, por ejemplo, del ácido fórmico, acético, propiónico, de los ácidos butíricos, de los ácidos valéricos, tales como del ácido n-valérico, o del ácido trimetilacético, trifluoracético, de los ácidos caprónicos, tales como el ácido β -trimetil-propiónico o el ácido dietilacético, de los ácidos oenántico, caprílico, pelargónico, caprínico, undecílico, por ejemplo, del ácido undecilénico, de los ácidos láurico, mirístico, palmítico o esteárico, por ejemplo, del ácido oleico, ciclopropan-, -butan-, -pentan- y -hexan-carboxílico, ácido ciclopropilmetancarboxílico, ciclobutilmetancarboxílico,



JUN. 1963

- ciclopentiletanocarboxílico, ciclohexiletancarboxílico, de los ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenil-acéticos ó -propiónicos, del ácido benzoico, de los ácidos fenoxialcánicos, tales como el ácido fenoxiacético, ácidos dicarboxílicos, tales como el ácido succínico, ácido ftálico, ácido quinólico, del ácido furan-2-carboxílico, ácido 5-terc.butilfuran-2-carboxílico, ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico, del ácido nicotínico o del ácido isonicotínico, o de ácidos sulfónicos, tales como los ácidos bencenosulfónicos o de ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácidos fosfóricos o sulfúricos.
- 5.
- 10.

- Los grupos éster pueden derivarse, sin embargo, también de los ácidos ortocarboxílicos, tales como el ácido ortofórmico, ácido ortoacético o ácido ortopropiónico, pudiendo estos ácidos, así como los ácidos dicarboxílicos arriba mencionados, suministrar 17,21-ésteres cíclicos,
- 15.

- Como grupos hidroxil eterizados son de mencionar especialmente aquellos que se derivan de los alcoholes con 1-8 átomos de carbono, tales como los alcoholes alifáticos inferiores, alcohol etílico, alcohol metílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, los alcoholes butílico o amílico de cicloalcoholes, tales como ciclopentanol o de alcoholes aralifáticos, especialmente de alcoholes aril-alifáticos inferiores, monocíclicos, tales como el alcohol bencílico, o de alcoholes heterocíclicos, tales como el α -tetrahidropiranol ó -furanol.
- 20.
- 25.

Bajo átomos de halógeno se han de entender los átomos de bromo, en primer lugar, sin embargo, los átomos de cloro y de fluor.

30. Los nuevos compuestos de la fórmula (I) de arriba po-



seen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran estos especialmente un efecto antiinflamatorio local, tal y como se demuestra en los ensayos con animales, por ejemplo, en la

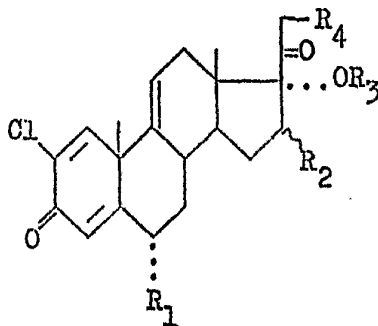
- 5. el ensayo de granuloma de cuerpo extraño. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como agentes antiinflamatorios locales. Los nuevos compuestos son, sin embargo, también valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustancias valiosas, especialmente de compuestos farmacológicamente activos.
- 10.

Son de destacar especialmente los compuestos de la fórmula de arriba en la que R₁ significa hidrógeno o un átomo de fluor, R₂ significa un grupo α-metilo, R₃ significa hidrógeno o el resto de un ácido alcanocarboxílico inferior,

- 15. R₄ significa un grupo hidroxilo libre, esterizado o esterizado con un alcohol inferior, tetrahidrofuranol o tetrahidropiranol y X significa un átomo de cloro e Y significa un átomo de cloro o de fluor, y en primer lugar el 6 α-fluor-2,9 α, 11 β-tricloro-16 α-metil-17 α-hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregna-1,4-dieno y el 2,9 α, 11 β-tricloro-16 α-metil-17 α-hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregna-1,4-dieno que, por ejemplo,
- 20. en la rata en administración local, en dosis de 0,003 hasta 0,01 mg, muestran un claro efecto antiinflamatorio.

Los compuestos de la fórmula (I) de arriba se obtienen si un compuesto de fórmula general

- 25.

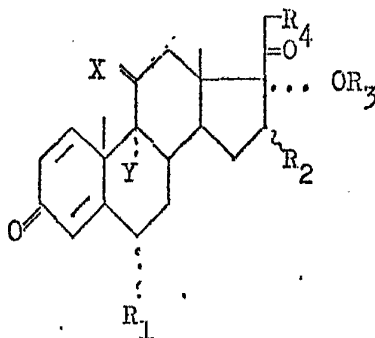


(II)



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba in-
dicados, en forma en si conocida, se hacen reaccionar en
presencia de aniones de halógeno, con un compuesto cededor
de un halógeno de carga positiva, ó en un compuesto de fó-
mula general

5.



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X e Y tienen los significados arri-
ba indicados, se adiciona cloro al doble enlace 1,2 y del
compuesto 1,2-dicloro, obtenido, se disocia ácido clorhídri-
co y, si se desea, en los compuestos obtenidos un grupo hi-
droxi libre existente se esteriza y/o el grupo 21-hidroxi se
esteriza y/o los grupos hidroxi esterizados o eterizados se
transforman en grupos hidroxi libres.

10.

Como compuestos cededores de un halógeno de carga po-
sitiva se emplean especialmente un N-halogenoamida o un N-ha-
logenoimida, tal como el N-bromo- ó N-cloro-succinimida ó
-ftalimida, N-bromo- ó N-cloro-acetamida, N-cloro- ó N-bromo-
-toluenoamida. La reacción se efectúa en presencia de aniones
de halógeno, tales como aniones de cloro, bromo o fluor, es-
pecialmente en forma de los correspondientes haluros alcali-
nos, en primer lugar, los haluros de potasio o de litio o de
los correspondientes hidrácidos halogenados. El halógeno car-
gado positivamente puede aquí ser distinto al anión de haló-
geno. La reacción se efectúa preferéntemente en un disolven-
te orgánico, tal como un ácido carboxílico alifático inferior,

15.

20.



por ejemplo, ácido acético, dietilacético, propiónico o butírico, un éter, tal como tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro metilénico o cloroforno, o una mezcla de tales disolventes.

5. La adición de cloro al doble enlace 1,2, según el método b), se efectúa en forma en si conocida. Por ejemplo se puede realizar en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, ácido propiónico, a temperatura baja y en la oscuridad. La disociación de hidrógeno clorado de los compuestos 1,2-dicloro se efectúa mediante tratamiento con una base, preferentemente una base de nitrógeno orgánica terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina, piridina o colidina.

10. Según la presente invención se esterizan, si se desea, los grupos hidroxilo libres en las posiciones 17 y 21. Se pueden obtener tanto los 17 α - como los 21-monoésteres así como también los 17 α ,21-diésteres. Para la obtención del 21-monoéster se tratan los compuestos 21-hidroxilo, en forma en si conocida, con derivados del ácido carboxílico funcionales reactivos, preferentemente con aquellos de los ácidos arriba mencionados, tal como, por ejemplo, con un anhídrido de ácido o un haluro de ácido, por ejemplo, en una base terciaria, tal como piridina.

15. Un grupo hidroxilo libre en la posición 17 α se puede esterizar selectivamente según métodos en si conocidos. Se prepara, por ejemplo, por acilación con un anhídrido carboxílico, tal como anhídrido acético, bajo adición como catalizador de un ácido fuerte, especialmente de un ácido sulfónico aromático, tal como, por ejemplo, el ácido-p-toluenosulfónico, el 17 α ,21-diéster y, a continuación, se saponifica el grupo 21-éster bajo condiciones benignas. Para ello se emplean,

30.



por ejemplo, soluciones de un carbonato ó bicarbonato de metal alcalino en un alcohol alifático, acuoso, tal como metanol o etanol.

- Los 17 α -monoésteres se pueden obtener también de la manera siguiente, en si conocida: De los compuestos de fórmula (I), que muestran grupos hidroxilares en la posición 17 α y 21, se obtienen, al reaccionar con un ortoéster del tipo R'-C(OR'')₃, donde R' significa un átomo de hidrógeno o un resto alquilo y R'' significa un resto alquilo, en presencia de un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico, como catalizador, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, benceno, los 17 α ,21-ortoésteres cíclicos. Mediante hidrólisis con un ácido orgánico débil, tal como, por ejemplo, el ácido oxálico, se hidroliza entonces selectivamente el enlace 21-éster con lo que se obtiene un 17 α -monoéster.

- Según el presente procedimiento se eteriza, si se desea, un grupo hidroxilare libre en la posición 21, en forma en si conocida, preferentemente con derivados reactivos de los alcoholes arriba mencionados. Por ejemplo se obtiene con dihidropirano, en un disolvente que no participe en la reacción, tales como tetrahydrofurano, dietiléter o cloroformo, en presencia de oxiclóruo de fósforo, los 21-tetrahidropiranyléteres.

- Los compuestos de la fórmula II de arriba, a emplear como productos de partida, se pueden obtener, por ejemplo, según nuestra solicitud de patente nº 360.286 (Ciba Case 6315/E).

- La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un com



puesto, que se obtiene en cualquier etapa como producto intermedio, y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en la cual un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

5.

La presente invención se refiere también a la obtención de preparados farmacéuticos para aplicación en la medicina humana y veterinaria, que contienen los nuevos compuestos de la presente invención, arriba descritos, de efi-

10.

cacia farmacológica, como sustancia activa junto con un excipiente farmacéutico. Como excipientes se emplean sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral, por ejemplo oral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos ma-

15.

teriales 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, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina y otros excipientes medicinales conocidos.

20.

Los preparados farmacéuticos se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo, como tabletas, grageas o cápsulas, o en forma líquida o semi-líquida como soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos o cremas. En caso dado estarán estos preparados farmacéuticos esterilizados y/o contendrán

25.

adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los nuevos compuestos pueden servir también para la preparación de otros compuestos

30.

valiosos.



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

Ejemplo 1

5. 12,9 g de $\Delta^{1,4,9,(11)}$ -6 α -fluor-2-cloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnatrieno, así como 55 g de cloruro de litio finamente pulverizado, se disuelven consecutivamente, bajo agitación y calentando débilmente a 30-40^o, en 440 cc de ácido acético glacial. A continuación se enfría la solución obtenida, bajo nitrógeno, con agua de hielo a 1-3^o y en una sola vez se agregan 5,28 g de N-cloro-succinimida, después 13,8 cc de una solución de 70 g de hidrógeno clorado en 700 cc de tetrahidrofurano. Se retira el baño de enfriamiento y se agita aún durante 2-3 horas, bajo nitrógeno, con la temperatura interior ascendiendo lentamente hacia los 25^o, con lo que la N-clorosuccinimida sin reaccionar se disuelve progresivamente. La solución de reacción clara, ligeramente amarillenta, que después muestra aún N-cloro-succinimida en exceso, se vierte sobre 3 litros de agua de hielo. Se extrae tres veces, cada una con 300 cc de cloruro metilénico, y los extractos se lavan consecutivamente con agua, solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Los extractos lavados, reunidos, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora en vacío. Para limpiar se disuelve el producto en bruto cristalino obtenido (17,0 g) en cloruro de metileno, se filtra a través de 730 g de gel de sílice y se sigue eluyendo con cloruro metilénico. La fracción central se concentra, después de agregar éter, con lo que se obtienen 6,0 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclono-16 α -metil-17 α -hi
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



droxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno del p.p. (247°) 248-249° (después de descomposición). $\Delta_{D}^{20} = +103^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,181 % en dioxano). λ_{\max} (alcohol fino) 246 m μ ($\epsilon = 15700$).

5. La lejía madre suministra, al elaborar, ulteriores cantidades del mismo producto.

Ejemplo 2

10. 2,60 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno se disuelven en 200 cc de metanol, bajo calentamiento hasta hervir y se pasa nitrógeno a través. A continuación se enfría la solución obtenida, bajo nitrógeno, a 1-3° y entonces se gotea en el plazo de 30-60 minutos una disolución de 0,50 de bicarbonato sódico en 10 cc de agua. La solución de
15. reacción se sigue agitando durante la noche a 1-3°, bajo nitrógeno, con lo que sucesivamente cristaliza el producto de reacción. Se controla el desarrollo de la saponificación mediante cromatografía de capa delgada en gel de sílice con tolueno-éster acético 1:1 como eluyente. Después de una du-
20. ración de la saponificación de 10-15 horas ya no se puede apreciar en la solución de reacción más producto de partida. En este momento se vierte la mezcla de reacción sobre 1500 cc de agua. Se extrae, varias veces, con cloruro metilénico, los extractos se lavan consecutivamente, repetidas
25. veces, con agua, se secan estos sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan totalmente. El rendimiento en producto en bruto cristalino asciende a 2,4 g, que funde entre 232-233°; el producto es puro según el cromatograma de capa delgada (gel de sílice, tolueno:éster acético 1:1). Para su
30. ulterior limpieza se cristaliza el producto en bruto ligera



mente tirando a amarillo en metanol, con lo que se obtiene priméramente 1,0 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α -11 β -triclouro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno del p.f. (231°) 232-233°.

5. La lejía madre suministra, después de concentrar, ulteriores cantidades del mismo producto.

Ejemplo 3

10. 1,3 cc de cloruro del ácido trimetilacético se disuelven, bajo agitación, en atmósfera de nitrógeno, en 25 cc de piridina seca, pura, a 0°. A la solución incolora, clara, obtenida se vierte, en el plazo de 5 minutos, una solución de 1,0 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclouro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno en 15 cc de piridina seca, pura, bajo constante agitación, a 0°, en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agita durante 8-12 horas a 0° bajo nitrógeno. Después de este período de tiempo de reacción ya no se puede demostrar, por cromatografía de capa delgada (gel de sílice, tolueno-éster acético 1:1), ningún material de partida más en la mezcla de reacción. La solución de reacción se vierte ahora sobre agua de hielo y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Se extraen los productos de reacción con éster acético y los extractos éster acéticos se lavan consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, agua, solución diluida de sosa y agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo blanco, finamente cristalino, (1,3 g), se recristaliza en éster acético. Se obtiene el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclouro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-trimetilacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno puro del p.f. 215-217°.
- 15.
- 20.
- 25.
30. En forma análoga se obtiene del $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,



- 11 β -triclora-16 α -metil-17 α , 21-dihidroxi-3,20-dioxa-pregna-dieno por reacción con cloruro del ácido undecílico el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-undecilenoiloxi-3,20-dioxa-pregna-dieno, con anhídrido del ácido succínico el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemisuccinoiloxi-3,20-dioxa-pregna-dieno, con anhídrido diglicólico el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemidiglicoliloxi-3,20-dioxa-pregna-dieno, con anhídrido quinolínico el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemiquinolinoiloxi-3,20-dioxa-pregna-dieno, con anhídrido propiónico el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-propiónoxi-3,20-dioxa-pregna-dieno, con cloruro del ácido benzoico el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-benzoiloxi-3,20-dioxa-pregna-dieno, con cloruro del ácido β -fenilpropiónico el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α -hidroxi-21- β -fenilpropioniloxi-3,20-dioxa-pregna-dieno, con cloruro cloroacetílico el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-cloro-acetoxi-3,20-dioxa-pregna-dieno.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 4

- 4,8 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α , 11 β -triclora-16 α -metil-17 α , 21-dihidroxi-3,20-dioxa-pregna-dieno, 0,025 g de ácido p-toluenosulfónico, 6,0 cc de dimetilformamida y 6,0 cc de ortopropionato de trietilo se calientan juntos, bajo agitación, en atmósfera de nitrógeno, durante 4 horas a 115°.
25. La solución de reacción clara se enfría, se agregan 0,5 cc de piridina y se evapora totalmente en vacío. El residuo cristalino se frota con 25 cc de metanol, se filtra en vacío
30. se lava con algo de metanol enfriado y finalmente se seca en



vacío a 60-70°. Se obtiene el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-(1'-etoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno puro en forma de agujas finas.

- En forma análoga se obtiene del $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno, mediante reacción con ortoacetato de trietilo, el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-(1'-etoxi)-etilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, mediante reacción con ortovalerato de trimetilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi)-pentilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, mediante reacción con ortobenzoato de trietilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-(1'-etoxi)-bencilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, mediante reacción con ciclopentanon-dietilacetil el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-ciclopentilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con benzaldehidodietilacetil el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-bencilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno y con β -carbometoxiortopropionato de trimetilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carbometoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno.

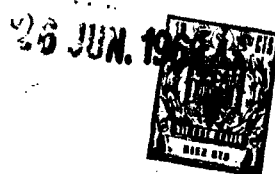
- Una mezcla de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -triclora-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carbometoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, en metanol, con una solución acuosa de bicarbonato sódico se agita, bajo nitrógeno, hasta que mediante cromatografía de capa delgada no se puede demostrar ningún material de partida más. La solución se vierte en agua de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro metilénico. El residuo olegi-



- noso, que se forma al evaporar, se recoge en metanol, con lo que cristaliza el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carboxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno; el nuevo compuesto se disuelve en
5. una solución acuosa de bicarbonato sódico.

Ejemplo 5

- Una suspensión de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-etoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, en metanol, se trata, a 45^o, con una solución 2-N de ácido oxálico en agua hasta que se forma una solución clara. La solución se vierte, a continuación, sobre una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos se lavan con agua, se secan y se evaporan. Después de recrystalizar
10. el residuo en éster acético se obtiene el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -propionoxi-3,20-dioxe-pregnadieno.
15. En forma análoga se obtiene de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carboxi)-propilidendioxi-3,20-pregnadieno, por disociación con ácido oxálico acuoso, diluido, el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -hemisuccinoiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, que es soluble en una solución acuosa de bicarbonato sódico, de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi)-pentiliden-dioxi-3,20-dioxo-pregnadieno el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -n-valerianiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-bencilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -benzoiloxi-3,20-dio
- 20.
- 25.
- 30.



xo-pregnadieno y de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-etoxi)-etilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno.

5. Ejemplo 6

$\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno se disuelve en yoduro metálico bajo adición de dimetilformamida y después de agregar óxido de plata se agita a temperatura ambiente hasta que mediante cromatografía de capa delgada no se puede determinar ningún material de partida más. Las sales de plata se separan, la solución de reacción se evapora totalmente y el residuo se limpia cromatográficamente en gel de sílice. Las fracciones centrales suministran, después de recristalizar en metanol, el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-metoxi-3,20-dioxo-pregnadieno.

10.

15.

20.

25.

En forma análoga se obtiene de $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno, por reacción con yoduro de etilo, el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-etoxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con yoduro de alilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-aliloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con yoduro de bencilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-benciloxi-3,20-dioxo-pregnadieno.

Ejemplo 7

$\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno se agitan en 3,4-dihidropirano, bajo adición de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico, a temperatura ambiente, hasta que en el cromatograma

30.



de capa delgada de una muestra de reacción no se puede observar más producto de partida. El ácido p-toluenosulfónico, reaccionado, se neutraliza con piridina y la solución de reacción se evapora totalmente en vacío. El residuo suministra, después de recristalizar en éster acético, el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(2'-tetrahidropirani-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.

- Según el mismo método de trabajo se obtiene del $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno, por reacción con 2,5-dihidrofurano, el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(2'-tetrahidrofuranilo-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con metilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-metoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con fenilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-fenoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-butylviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-n-butoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con isobutylviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-isobutoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-cetilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-cetiloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-octadecilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-octadeciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con bencilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-benciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.
5. $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(2'-tetrahidropirani-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.
10. $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno, por reacción con 2,5-dihidrofurano, el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(2'-tetrahidrofuranilo-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con metilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-metoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con fenilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-fenoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-butylviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-n-butoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con isobutylviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-isobutoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-cetilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-cetiloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-octadecilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-octadeciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con bencilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-benciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.
15. $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-metoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con fenilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-fenoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-butylviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-n-butoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con isobutylviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-isobutoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-cetilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-cetiloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-octadecilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-octadeciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con bencilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-benciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.
20. $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-isobutoxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-cetilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-cetiloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-octadecilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-octadeciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con bencilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-benciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.
25. $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-octadeciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con bencilviniléter el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-benciloxi-eto-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.

Ejemplo 8

30. 1,17 g de $\Delta^{1,4,9(11)}$ -6 α -fluor-2-cloro-16 α -metil-



- 17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnatrieno se disuelven en 75 cc de ácido dietilacético. Bajo agitación se cierran 5 cc de una solución de hidrógeno fluorado en cloroformo-tetrahidrofurano 3:2, conteniendo 0,270 g de hidrógeno fluorado por cc de solución; inmediatamente a continuación se agregan 0,395 g de N-bromoacetamida. Se agita durante 15-20 horas a temperatura ambiente y la solución de reacción se vierte sobre 500 cc de solución acuosa al 10 % de sosa. Los productos de reacción precipitados se disuelven en cloruro metilénico; la solución se lava neutro, se seca y se evapora. El rendimiento en producto en bruto asciende a 1,3 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α' -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno, que se limpia por recristalización en éster acético.
- 5.
- 10.
15. Ejemplo 9
 25,4 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α' -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno se disuelven en 200 cc de metanol bajo calentamiento, hasta hervir, y conduciendo nitrógeno a través. A continuación se enfría la solución obtenida, bajo nitrógeno, a 0° y a continuación se gotea, en el plazo de 30-60 minutos, una solución de 0,50 g de bicarbonato sódico en 10 cc de agua. La solución de reacción se sigue agitando entonces durante la noche a 0° bajo nitrógeno. El desarrollo de la saponificación se controla mediante cromatografía de capa delgada. Después de una duración de la saponificación de 10-15 horas ya no se puede observar en la solución de reacción ningún material de partida más y en este momento se vierte la mezcla de reacción en 1520 cc de agua. Se extrae varias veces con cloruro metilénico, los extractos se lavan consecua-
- 20.
- 25.
- 30.



tivamente repetidas veces con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan totalmente. El rendimiento en producto en bruto asciende a 2,5 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno que, por recristalización en metanol, da el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno.

10. Para la preparación del $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-trimetilacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno se disuelven 1,3 cc de cloruro del ácido trimetilacético, a 0°, en 25 cc de piridina. Se vierte entonces a 0° una solución de 0,9 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno en 15 cc de piridina y se agita durante 10-15 horas a 0°. Para la elaboración se vierte la solución de reacción en agua de hielo, los productos de reacción precipitados se extraen con éster acético, los extractos se lavan consecutivamente con ácido clorhídrico diluido, agua, solución diluida de sosa y agua, se secan y se evaporan totalmente. El residuo blanco, finamente cristalino, se disuelve y precipita en éster acético y suministra el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-trimetilacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno puro.

25. En forma análoga se obtiene de $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno, por reacción con cloruro del ácido n-valérico, el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-n-valeroiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro del ácido undecilénico el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-undecilenoiloxi-3,20-dioxo-

30.



- pregnadieno, con cloruro benzóico el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-benzoi-
loxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro del ácido β -fe-
nilpropiónico el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-
5. 16 α -metil-17 α -hidroxi-21- β -fenilpropioniloxi-3,20-dio-
xo-pregnadieno, con cloruro cloroacético el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -
difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-clo-
roacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno y con sulfocloruro de me-
tano el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-
10. 17 α -hidroxi-21-metiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno.
1,0 g de $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -
metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno se calien-
tan, junto con 1,0 g de anhídrido succínico, en 25 cc de pi-
ridina, durante varias horas en el baño María hirviendo. La
15. solución de reacción se enfría, se concentra ámpliamente
por evaporación en vacío, y la solución éster acética del
residuo se concentra, después de lavar con ácido clorhídri-
co diluido y agua, hasta comenzar la cristalización. Se ob-
tiene el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -me-
20. til-17 α -hidroxi-21-hemisuccinoiloxi-3,20-dioxo-pregnadi-
eno.
Trabajando en igual forma se obtiene del $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -
difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-dihidro-
xi-3,20-dioxo-pregnadieno por reacción con anhídrido del
25. ácido glicólico el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bro-
mo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemidiglicoliloxi-3,20-dio-
xo-pregnadieno, con anhídrido del ácido ftálico el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -
difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-
hemiftaloliloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con anhídrido del á-
cido quinólico el $\Delta^{1,4-6\alpha,11\beta}$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-
30. 16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemiquinoliloxi-3,20-dio-
xo-pregnadieno.



-pregnadieno, con anhídrido del ácido propiónico el $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-propioniloxi-3, 20-dioxo-pregnadieno.

5. 5,0 g de $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-dihidroxi-3, 20-dioxo-pregnadieno, 0,02 g de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico, 6,0 cc de dimetilformamida y 6,0 cc de ortopropionato de trietilo se calientan juntos, bajo agitación, en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 110°. La solución de reacción clara se enfría, se agregan 0,5 cc de piridina y se evapora totalmente en vacío. El residuo cristalino se frota con 25 cc de metanol, se filtra en vacío, se lava con algo de metanol enfriado y finalmente se seca a 60-70° en vacío. Se obtiene el $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-(1'-etoxi)-propilidendioxi-3, 20-dioxo-pregnadieno puro en forma de agujas finas.
- 10.
- 15.

- En forma análoga se obtiene de $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-dihidroxi-3, 20-pregnadieno, por reacción con ortoacetato de trietilo, el $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-(1'-etoxi)-etilidendioxi-3, 20-dioxo-pregnadieno, con ortobenzoato de trietilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-(1'-etoxi)-bencilidendioxi-3, 20-dioxo-pregnadieno, con orto-n-valerianato de trimetilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-(1'-metoxi)-pentilidendioxi-3, 20-dioxo-pregnadieno, con ciclo-pentanon-dietilacetal el $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-ciclopentilidendioxi-3, 20-dioxo-pregnadieno, con benzaldehído-dietilacetal el $\Delta^{1,4}$ -6 α , 11 β -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-benziliden-
- 20.
- 25.
- 30.



dioxi-3,20-dioxo-pregnadieno y con β -carbometoxi-ortopropionato de trimetilo el $\Delta^{1,4-6}\alpha,11\beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carbometoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno.

5. Una mezcla del $\Delta^{1,4-6}\alpha,11\beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carbometoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno en metanol, con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se agita bajo nitrógeno hasta que en el cromatograma de capa delgada de una muestra de reacción no se aprecie ningún material de partida.
10. La solución de reacción se vierte en agua de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con cloruro metilénico. El residuo que queda, después de evaporar el extracto lavado varias veces con agua, se recoge en metanol-éster acético, con lo que cristaliza el $\Delta^{1,4-6}\alpha,11\beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carbometoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno puro; el nuevo compuesto se disuelve en una solución acuosa de bicarbonato sódico.
15. Una suspensión de $\Delta^{1,4-6}\alpha,11\beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno en metanol se trata a 45° con una solución 2-N de ácido oxálico en agua hasta que se forma una solución clara. La solución se vierte entonces sobre una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo suministra, después de recrystalizar en éster acético, el $\Delta^{1,4-6}\alpha,11\beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -propionoxi-3,20-dioxo-pregnadieno puro.
- 20.
- 25.
- 30.



- En forma análoga se obtiene de $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-(1'-metoxi)-pentilidendioxi-3, 20-dioxo-pregnadieno, por disociación parcial con ácido oxálico acuoso diluido, el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromometil-21-hidroxi-17 α -n-valeroiloxi-3, 20-dioxo-pregnadieno, de $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-(1'-etoxi)-bencilidendioxi-3, 20-dioxo-pregnadieno el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -benzoiloxi-3, 20-dioxo-pregnadieno, de $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-17 α , 21-(1'-metoxi-3'-carboxi)-propilidendioxi-3, 20-dioxo-pregnadieno el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2-cloro-9 α -bromo-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -hemisuccinoiloxi-3, 20-dioxo-pregnadieno.

15. Ejemplo 10

- 1,17 g de $\Delta^{1,4,9(11)-6} \alpha$ -fluor-2-cloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3, 20-dioxo-pregnadieno y 4,0 g de cloruro de litio se disuelven en 75 cc de ácido dietilacético. Se enfría a 0-5°, bajo agitación se agregan 0,29 g de diclorodimetilhidantoina e, inmediatamente después, 5 cc de una solución de hidrógeno fluorado en mezcla con cloroformo-tetrahidrofurano 3:2, que contiene 0,270 g de hidrógeno fluorado por cc. Se agita durante otras 24 horas a temperatura ambiente y entonces se vierte la solución de reacción sobre 500 cc de solución acuosa al 10 % de sosa. Los productos de reacción precipitados se recogen en cloruro metilénico. Los extractos se lavan neutro, se secan y se evaporan. El producto en bruto suministra, después de recristalizar en éster acético, el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3, 20-dioxo-pregnadieno



puro.

- $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno se saponifican según el ejemplo 2, en metanol, con bicarbonato sódico. Después de recrystalizar en metanol se obtiene el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno puro.
- 5.
- $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno suministra, al reaccionar con cloruro trimetilacetílico en piridina, en forma análoga al ejemplo 3, el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-trimetilacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro benzoílico el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-benzoiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro del ácido caprínico el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-caprinoiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro del ácido undecilénico el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-undecilenoiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro del ácido β -fenilpropiónico el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21- β -fenilpropioniloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con sulfocloruro de metano el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-metiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con anhídrido diglicólico el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemidiglicoliloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con anhídrido succínico el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemisucciniloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con anhídrido tetrahidroftálico el $\Delta^{1,4-6} \alpha, 11 \beta$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- hidroxi-21-hemitetrahidroftaloiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con anhídrido ftálico el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemifftaloiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con anhídrido quinólico el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-hemiquinolinoiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con anhídrido propiónico el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-propioniloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro cloroacetílico el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-cloroacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro del ácido ciclopentilpropiónico el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21- β -ciclopentilpropioniloxi-3,20-dioxo-pregnadieno.
- 5.
- 10.
15. $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α , 21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno suministra, al reaccionar con yoduro metílico en presencia de óxido de plata y dimetilformamida, el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-metoxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con yoduro etílico el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-etoxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con yoduro alílico el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-aliloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con cloruro bencílico el $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-benciloxi-3,20-dioxo-pregnadieno.
- 20.
25. $\Delta^{1,4-6 \alpha, 11 \beta}$ -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α , 21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno se agitan en 3,4-dihidropirano bajo adición de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico, a temperatura ambiente, hasta que en el cromatograma de capa delgada de una muestra de reacción no se aprecie ningún material de partida más. Después de neutralizar el
- 30.



- ácido p-toluenosulfónico con piridina se evapora la solución de reacción totalmente en vacío. El residuo suministra, después de recrystalizar en éster acético el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(2'-tetrahidropirani-oxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.
- 5.
- Según el mismo método de trabajo se obtiene del $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α , 21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno al reaccionar con 2,5-dihidrofurano el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(2'-tetrahidrofuraniloxi)-3,20-dioxo-pregnadieno,
- 10.
- con metilviniléter el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-metoxietoxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con fenilviniléter el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-fenoxietoxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-butilviniléter el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-n-butoxietoxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con isobutilviniléter el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-isobutiloxietoxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con cetilviniléter el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-cetiloxietoxi)-3,20-dioxo-pregnadieno, con n-octadecilviniléter el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-n-octadeciloxietoxi)-3,20-dioxo-pregnadieno y con bencilviniléter el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-(1'-benciloxietoxi)-3,20-dioxo-pregnadieno.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α , 21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno se reacciona según el ejemplo 4 con ortopropionato de trietilo con lo que se obtiene el $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,



- 21-(1'-etoxi)-propilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, de éste, por saponificación parcial según el ejemplo 5, con ácido oxálico diluido en metanol, el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -propionoxi-3,20-dioxo-pregnadieno y después de ulterior esterificación con piridina el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-dipropioniloxi-3,20-dioxo-pregnadieno.
5. Según el mismo método de trabajo se obtiene del $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-dihidroxi-3,20-dioxo-pregnadieno, mediante reacción con ortovalerianoato de trimetilo, el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi)-pentilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, de éste el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -n-valeroiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno y el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -valeroiloxi-21-propioniloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, mediante reacción con ortobenzoato de trietilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-etoxi)-bencilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, de éste el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-21-hidroxi-17 α -benzoiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno y $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α -benzoiloxi-21-propioniloxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con ciclopentanondietilacetal el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-ciclopentilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con ciclohexanon-dietilacetal el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-ciclohexilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con benzaldehido-dietilacetal el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-benzilidendioxi-3,20-dioxo-pregnadieno, con β -carbonetoxi-ortopropionato de trimetilo el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carbometoxi)-propilidendioksi-3,20-dioxo-pregnadieno, de éste, por saponificación con bicarbonato sódico, el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-17 α ,21-(1'-metoxi-3'-carboxi)-propilendioksi-3,20-dioxo-pregnadieno y de este, por hidrólisis parcial, el $\Delta^{1,4}$ -6 α ,11 β -difluor-2,9 α -dicloro-16 α -metil-21-hidróxi-17 α -hemisuccinoiloxi-3,20-dioxo-pregnadieno.

Ejemplo 11

10. Preparado farmacéutico en forma de unguento para la aplicación local conteniendo el $\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidróxi-21-trimetilacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno como principio activo.

Composición

15.	Vaselina	65,0 %
	Aceite de parafina	
	Alcoholes grasos más elevados	10,0 %
	Ceras	
	Derivados de polioxietileno-sorbitan	4,68 %
20.	Sorbitan-éster de ácido graso	
	Agente de conservación	0,2 %
	Perfume	0,1 %
	Agua	20,0 %
25.	$\Delta^{1,4}$ -6 α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidróxi-21-trimetilacetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno	0,02 %

Preparación

30. Las grasas y los emulsivos se funden juntos, el agente de conservación se disuelve en agua y esta solución acuosa se emulsiona a temperatura más elevada con la fusión. Durante el enfriamiento de la emulsión, así obtenida, se in-



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

Ejemplo 12

5. Preparado farmacéutico en forma de ungüentos para la aplicación local conteniendo el $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluor-2,9 α , 11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno como principio activo.

Composición

	Vaselina	65,0 %
10.	Aceite de parafina	
	Alcoholes grasos más elevados	10,0 %
	Ceras	
	Derivados de polioxietileno-sorbitan	4,60 %
	Sorbitan-éster de ácido graso	
15.	Agente de conservación	0,2 %
	Perfume	0,1 %
	Agua	20,0 %
20.	$\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluor-2,9 α , 11 β -tricloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno	0,1 %

Preparación

25. Las grasas y los emulsivos se funden juntos, 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 una suspensión del principio activo en una parte de la fusión y después se agrega el perfume.

Ejemplo 13

30. 5,0 g de $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluor-9 α , 11 β -dicloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno se disuelven en 250 cc de dioxano. Después de enfriar hasta comenzar



- la cristalización del dioxano se agregan sucesivamente, en el plazo de 8 días, a 0-5°, en la oscuridad, 215 cc de una solución de 72 g de cloro en 1000 cc de ácido propiónico en porciones de cada vez 20-30 cc. A continuación se vierte
5. la solución de reacción en 3 litros de agua de hielo. Se extrae varias veces con cloruro metilénico y los extractos se lavan consecutivamente con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Los extractos lavados, reunidos, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se
10. evaporan totalmente en vacío a 30-35° de temperatura del baño.

- El $\Delta^{1,4-6}$ α -fluor-1,2,9 α ,11 β -tetracloro-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregнено obtenido, aún en bruto, (9,5 g) se disuelve en 300 de piridina y se
15. deja reposar durante 20 horas a temperatura ambiente, observándose un lento cambio de color de marrón amarillento hacia marrón oscuro. La solución de reacción se vierte entonces sobre 6 litros de ácido clorhídrico normal, enfriado con hielo. Se extrae cuatro veces, cada una con 1 litro de cloruro de metileno, y los extractos se lavan consecutivamente con ácido clorhídrico normal, enfriado con hielo, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Los extractos lavados, reunidos, se secan sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora totalmente en vacío. Para limpiar se disuelve el producto en bruto obtenido
20. (6,27 g) en cloruro de metileno, se filtra a través de una columna de gel de sílice y se sigue eluyendo con cloruro de metileno. La fracción central unitaria según el cromatograma de capa delgada se recrystaliza en cloruro de metileno-
25. éter y suministra el $\Delta^{1,4-6}$ α -fluor-2,9 α ,11 β -tricloro-
- 30.



-16 α -metil-17 α -hidroxi-21-acetoxi-3,20-dioxo-pregnadieno del p.f. (247°) 248-249° (bajo descomposición).

De la lejía madre se obtienen al elaborar aún ulteriores cantidades del mismo producto.

5.

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 en

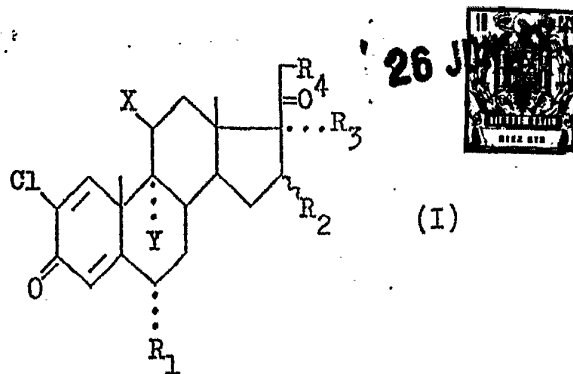
10.

cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 9707/68 de 28 de junio de 1.968 y nº de 6 de junio de 1.969 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo

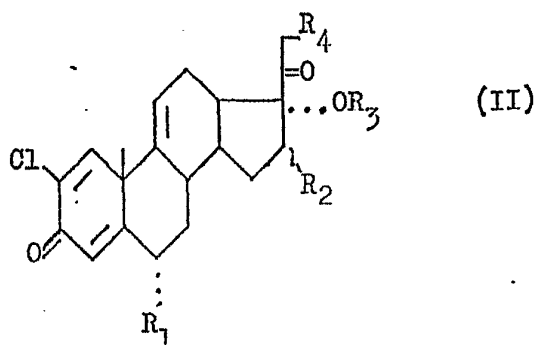
15.

que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HALOGENOPREGNADIENOS; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para la obtención de halogenopregna
dienes, de fórmula

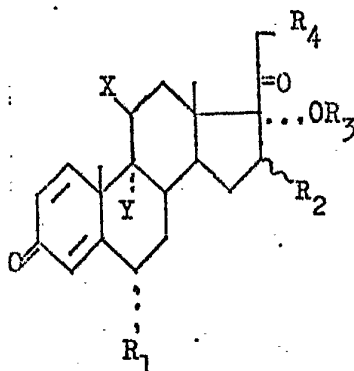


5. en la que R_1 significa hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de halógeno, R_2 significa hidrógeno o un grupo metilo en la posición α ó β , R_3 significa un grupo hidroxilo libre o esterizado, especialmente un grupo hidroxilo esterizado con un ácido alcano-carboxílico inferior y R_4 significa un grupo hidroxilo libre, esterizado o eterizado, X e Y significan, cada uno, un átomo de halógeno, caracterizado porque
10. un compuesto de fórmula



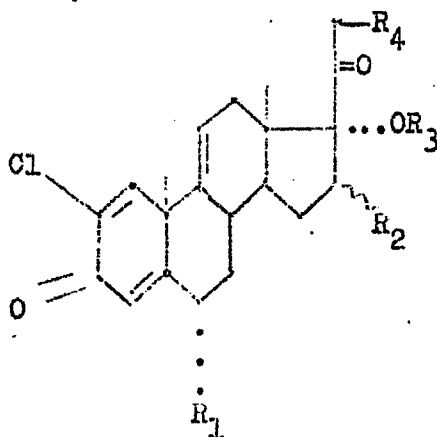
15. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados, en forma en si conocida, se hacen reaccionar en presencia de aniones de halógeno con un compuesto cededor de un halógeno de carga positiva, o en un compuesto de fórmula general

- 1 MAR 1971
MAR 1971
MAR 1971



5. en la que R₁, R₂, R₃, R₄, X e Y tienen los significados arriba indicados, se adiciona cloro al doble enlace 1,2 y del compuesto 1,2-dicloro, obtenido, se disocia ácido clorhídrico y, si se desea, en los compuestos obtenidos, un grupo hidroxilo libre existente se esteriza y/o el grupo 21-hidroxilo se esteriza y/o los grupos hidroxilo esterizados o esterizados se transforman en grupos hidroxilo libres.

10. 2^a - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



(11)



5. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar en presencia de aniones de halógeno con un compuesto cededor de un halógeno de carga positiva y, si se desea, en los compuestos obtenidos, un grupo hidroxilo libre existente se esteriza y/o el grupo 21-hidroxilo se esteriza y/o los grupos hidroxilo esterizados o esterizados se transforman en grupos hidroxilo libres.
10. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque como compuesto cededor de halógeno de carga positiva se emplea un N-halógenoamida o N-halógenoimida.
15. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplea N-bromo- ó N-cloro-succinimida ó -ftalimida.
- 5ª - Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplea N-bromo- ó N-cloro-acetamida.
20. 6ª - Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se emplea N-cloro- ó N-bromo-tolueno-sulfoamida.
25. 7ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el tratamiento con el compuesto cededor del halógeno de carga positiva se efectúa en presencia de aniones de cloro, bromo o fluor.
30. 8ª - Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque los aniones se emplean en forma de las correspondientes sales alcalinas.
- 9ª - Procedimiento según la reivindicación



ción 7ª, caracterizado porque los aniones se emplean en forma de los correspondientes hidrácidos halogenados.

5. 10ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente orgánico.

11ª - Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se emplea un ácido carboxílico alifático inferior.

10. 12ª - Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque se emplea el ácido acético.

13ª - Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se emplea un éter.

15. 14ª - Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque se emplea el tetrahidrofurano o el dioxano.

20. 15ª - Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque se emplea un hidrocarburo halogenado.

16ª - Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque se emplea el cloruro metilénico o el cloroformo.

25. 17ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque para la esterización de grupos hidroxilo se emplean derivados funcionales reactivos de ácidos carboxílicos de la serie alifática, aralifática, aromática, cicloalifático o heterocíclica, con 1-18 átomos de carbono.

30. 18ª - Procedimiento según la reivindicación



ción 17, caracterizado porque se emplean derivados de ácidos alifáticos inferiores.

5. 19ª - Procedimiento según la reivindicación 17 y 18, caracterizado porque los compuestos obtenidos, con grupos hidroxilo libres en las posiciones 17 y 21, se transforman en sus 17,21-diésteres.
10. 20ª - Procedimiento según las reivindicaciones 17 y 18, caracterizado porque los compuestos obtenidos, con grupos hidroxilo libres en las posiciones 17 y 21, se transforman en sus 21-monoésteres.
15. 21ª - Procedimiento según las reivindicaciones 17 y 18, caracterizado porque los compuestos obtenidos, con grupos hidroxilo libres en las posiciones 17 y 21, se transforman en sus 17-monoésteres.
20. 22ª - Procedimiento según las reivindicaciones 17, 18 y 20, caracterizado porque la esterificación en la posición 21 se logra por reacción de un anhídrido de ácido en presencia de piridina.
20. 23ª - Procedimiento según las reivindicaciones 17, 18 y 19, caracterizado porque la bisesterificación en la posición 17 y 21 se logra por reacción de un anhídrido de ácido en presencia de un ácido fuerte como catalizador.
25. 24ª - Procedimiento según las reivindicaciones 17, 18 y 21, caracterizado porque primeramente se preparan los 17,21-diésteres y el grupo 21-éster se saponifica mediante tratamiento alcalino benigno, con lo que se obtienen los 17-ésteres.
30. 25ª - Procedimiento según las reivindi-



5. caciones 17, 18 y 21, caracterizado porque mediante tratamiento de los compuestos 17,21-dihidroxi con un ortoalcanoato se preparan los 17,21-ortoésteres cíclicos y estos, a continuación, se saponifican mediante tratamiento con un ácido en la posición 21, con lo que se obtienen los 17-ésteres.

10. 26ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque para la eterización, según el presente procedimiento, en la posición 21, los compuestos obtenidos con grupos hidroxilo libres en las posiciones 17 y 21 se hacen reaccionar con un derivado funcional capaz de reacción de un alcohol alifático inferior con 1-8 átomos de carbono.

15. 27ª - Procedimiento según las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque para la eterización, según el presente procedimiento, en la posición 21, los compuestos obtenidos con grupos hidroxilo libres en las posiciones 17 y 21 se hacen reaccionar con dihidropirano en presencia de oxidloruro de fósforo.
20. 28ª - Procedimiento para la obtención de halogenopregnadienos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 1 MAR. 1971

CIBA SÖSKLITE ANONYME,

I. GOMEZ ACEBO Y MODER
c. c. Fernando F. Hernández Ruiz