

412966



Int. Cl.: C07J // A61K

Nº 412.966

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 21-
ORTOESTERES DE ESTEROIDES CORTICALES

Prioridad: Patente estadounidense n. 237.506 del 23-3-72

P.P.

**POOR
QUALITY**



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1 Esta invención se refiere a 21-ortoésteres de esteroides corticales y a derivados de los mismos y a los métodos para preparar dichos compuestos. En un aspecto más, esta invención se refiere a los 21-ortoésteres de 16 α - y 16 β -hidro o metil esteroides corticales, 21-ortoésteres de derivados acetales 16 α , 17 α -cíclicos de esteroides corticales y sus derivados halogenados en las posiciones 6 y/o 9 y/o 11, y a los métodos para preparar dichos compuestos.

5 Desde el descubrimiento de las valiosas propiedades terapéuticas que poseen los esteroides corticales, se ha centrado una investigación y actividad extensiva sobre estos compuestos. Ejemplares de los compuestos desarrollados durante dicha investigación son los 21-monoésteres de esteroides corticales (por ejemplo, ver las patentes norteamericanas Nos. 2.842.567 y 3.048.581), los derivados 21-ortocarbonato esteroidales (ver la patente norteamericana nº 3.621.014) y los 17 α , 21-ortoésteres de esteroides corticales (por ejemplo, ver Gardi et al., Tetrahedron Letters, 12, 448 (1961)).

10 Como es obvio por sus nombres, los ortoésteres desarrollados por investigadores anteriores como ilustran los 17 α , 21-ortoésteres mencionados anteriormente, tienen dos puntos de unión a la fracción esteroidal, contrariamente a los 21-ortoésteres de la invención, como se describirá después detalladamente, que solo tienen un punto de unión de la fracción ortoéster a la fracción esteroidal.

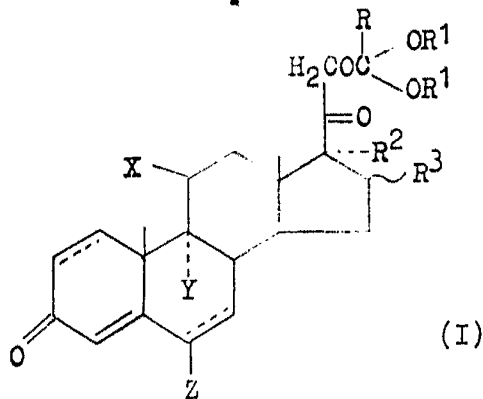
COMPENDIO DE LA INVENCION

15 Los compuestos de esta invención se representan por la fórmula siguiente:



412966

1
5
10
15
20
25
30



donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o arilo; R¹ es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, o junto con los dos radicales R¹ forma un grupo heterocíclico monocíclico de 3 ó 4 átomos de carbono en el anillo; R² hidroxilo o aciloxi de 1-2 átomos de carbono; R³ es hidrógeno, α-metilo o β-metilo, o R² y R³ juntos forman el grupo $\begin{matrix} \dots O & R^4 \\ & \diagdown \\ & C \\ & \diagup \\ \dots O & R^5 \end{matrix}$ donde R⁴ y R⁵ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquils inferiores de 1 a 5 átomos de carbono y arilo o junto con el átomo de carbono al cual están unidos R⁴ y R⁵ forman un grupo alquilo monocíclico de 3 a 6 átomos de carbono o un grupo heterocíclico monocíclico; cuando existe un doble enlace entre C-6 y C-7, Z es hidrógeno, flúor, cloro o metilo, y cuando existe un enlace sencillo entre C-6 y C-7, Z es $\begin{matrix} & & \\ & \diagdown & \diagup \\ & Z^1 & Z^2 \end{matrix}$ donde Z¹ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo, y Z² es hidrógeno o flúor, pero Z² puede ser flúor solamente cuando Z¹ es flúor; X es oxo o el grupo H...^{R6} donde R⁶ es hidroxilo, flúor o cloro; Y es hidrógeno, flúor o cloro, pero cuando R⁶ es flúor, Y es hidrógeno o cloro; y las líneas de puntos entre las posiciones 1 y 2 del anillo esteroideal A y las posiciones 6 y 7 del anillo esteroideal B indican un simple o doble enlace.

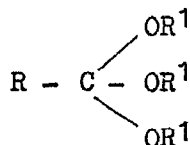
El procedimiento de esta invención para producir los

28 JUN 1951



412966

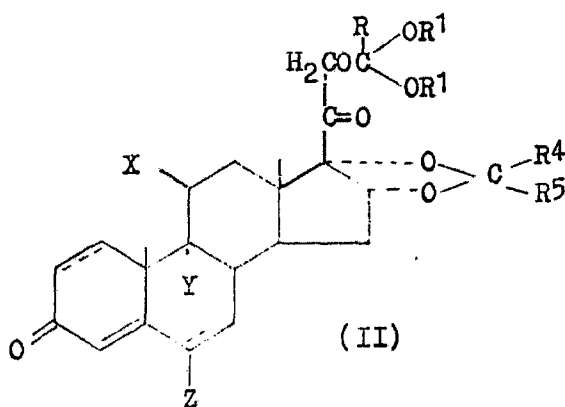
1 21-ortoésteres definidos anteriormente consiste en tratar un
21-hidroxi-esteroide cortical con un ortoéster adecuado que
tiene la fórmula:



5 donde R y R¹ tienen los mismos significados establecidos
anteriormente, en presencia de una cantidad catalítica de un
ácido fuerte adecuado, y opcionalmente en presencia de un di-
solvente orgánico inerte adecuado. El 21-ortoéster cortical
10 resultante se separa de la mezcla reaccionante por cualquier
técnica o procedimiento adecuado tal como, por ejemplo, cromatografía en columna de adsorción o capa fina, cristalización, etc.

15 La fórmula I identificada anteriormente abarca, entre
otros, dos subgrupos de 21-ortoésteres de la presente invención. Estos dos grupos son los 16 α ,17 α -acetales cíclicos 21-ortoésteres esteroideales corticales y los 16 α - ó 16 β -hidro o metil-21-ortoésteres esteroideales corticales de la presente invención, representados por la fórmula siguiente:

20



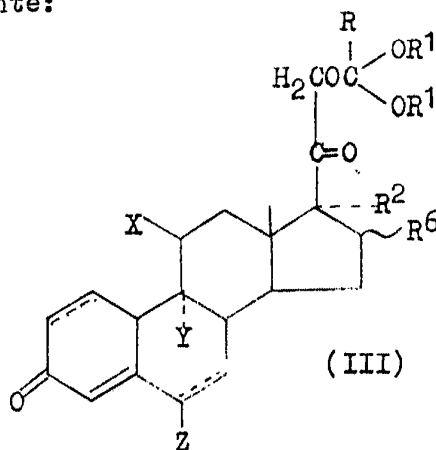
25

30 donde R, R¹, R⁴, R⁵, X, Y, Z, y las líneas de puntos tienen el significado definido anteriormente con respecto a la fórmula I.



412966

1 Los 16 α - y 16 β -hidro o metil-21-ortoésteres esteroi-
dales corticales de la presente invención se representan por
la fórmula siguiente:



15 donde R⁶ es hidrógeno, α -metilo o β -metilo; y R, R¹, R², X,
Y, Z y las líneas de puntos son como se definieron anterior-
mente con respecto a la fórmula I.

20 Obviamente, en aquellos compuestos representados por
las fórmulas I-III, donde existe un doble enlace entre C-6 y
C-7 en el anillo esteroideal B, será posible solamente un sus-
tituyente Z sencillo, el cual no será α ni β sino que estará
en el plano de la fracción esteroideal.

25 Como se usa aquí, los términos siguientes tienen el
significado dado a continuación. El término "alquilo inferior"
se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos de cadena li-
neal o ramificada de 1 a 5 átomos de carbono e incluyen, por
ejemplo grupos metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo
y similares. El término "alquilo" se refiere a grupos hidro-
carbonados alifáticos de cadena lineal y ramificada contienien-
do de 1 a 10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo los
grupos alquílicos inferiores mencionados anteriormente, así
como grupos tales como, por ejemplo, hexilo, octilo, decilo,
30 y los similares. El término "cicloalquilo" se refiere a gru-



412966

1 pos hidrocarbonados alifáticos cíclicos que contienen de 3
a 10 átomos de carbono o incluye grupos como ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo, y similares. El término "arilo"
se refiere a grupos que contienen por lo menos un anillo
5 aromático tales como por ejemplo, fenilo. Comprendidos tam-
bién dentro del término arilo están los anillos aromáticos
sustituídos que contienen uno o más grupos sustituyentes ta-
les como, por ejemplo, alquilos inferiores y/o halógenos, y
similares. Los términos "aciloxi y acil derivados" se refie-
10 ren a aquellos ésteres y acilos empleados convencionalmente
en la técnica de los esteroides corticales que tienen de 1 a
12 átomos de carbono, siendo preferiblemente derivados de
ácidos carboxílicos. Grupos aciloxi típicos, expresados como
el éster, incluyen por ejemplo, acetato, propionato, butira-
15 to, valerato, caproato, caprurato, caprilato, acrilato, unde-
cenoato, fenoxiacetato, benzoato, fenilacetato, difenilace-
tato, dietilacetato, trimetilacetato, ciclohexilacetato, ci-
clopentilpropionato y similares. El término "alquilo monocí-
clico" se refiere a hidrocarburos alifáticos cíclicos satu-
20 rados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, sustituidos op-
cionalmente por grupos metilo, etilo o isopropilo. Alquilos
monocíclicos típicos son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclo-
butilo, ciclopentilo, 3,4-dimetil-ciclopentilo, ciclohexilo,
4-metil-ciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, y similares. El
25 término "heterocíclico monocíclico" se refiere a grupos hete-
rocíclicos saturados e insaturados que contienen un anillo
heterocíclico de 4 a 6 átomos incluyendo en el anillo un átomo que no
es carbono seleccionado del grupo que consiste en oxígeno,
azufre y nitrógeno. Grupos heterocíclicos monocíclicos, tí-
30 picos son, por ejemplo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiapi-



1 ranilo, N-metilpiperidinilo, y similares. Además, a menos
que se establezca lo contrario, todas las temperaturas se re
fieren a grados centígrados.

- 5 Los 21-ortoésteres de la presente invención compren
didos en la fórmula II anterior incluyen, por ejemplo:
- 21-metilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendio
xipregn-4-en-3,20-diona,
- 21-metilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendio
xipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 21-metilortoformiato de 16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-4-
en-3,11,20-triona,
- 21-metilortoformiato de 16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-
dien-3,11,20-triona,
- 15 21-metilortoformiato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopro
pilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-metilortoformiato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopro
pilidendioxipregn-4-en-3,20-diona,
- 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -
isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -
isopropilidendioxipregn-4-en-3,20-diona,
- 21-metilortoformiato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -iso
propilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-metilortoformiato de 16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4,
25 6-trien-3,11,20-triona,
- 21-metilortoformiato de 9 α -cloro-16 α ,17 α -isopropilidendiox
pregna-1,4,6-trien-3,11,20-triona,
- 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -
isopropilidendioxipregna-1,4,6-trien-3,20-diona,
- 30 21-metilortoformiato de 6 α -flúor-16 α ,17 α -isopropilidendiox-



412966

- 1 pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 6 α -flúor-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
pregn-4-en-3,11,20-triona,
- 5 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxipregn-4-en-3,11,20-triona,
- 10 21-metilortoformiato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -iso-
propilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -metilendioxi-pregn-
4-en-3,20-diona,
- 15 21-etilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -metilendioxi-preg-
na-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 16 α ,17 α -metilendioxi-pregn-4-en-3,11,
20-triona,
- 20 21-etilortoformiato de 16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-1,4-dien-
3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -metilen-
dioxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 21-etilortoformiato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -metilen-
dioxipregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -me-
tilendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -me-
tilendioxi-pregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -meti-
lendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-1,4,6-
trien-3,11,20-triona,
- 30 21-etilortoformiato de 16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-1,4,6-
trien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 9 α -flúor-16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-



412966

- 1 1,4,6-trien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α -flúor-16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-
- 5 1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α -flúor-16 α ,17 α -metilendioxi-pregn-4-en-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 10 21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α ,17 α -metilendioxi-pregn-4-en-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-isopropilortobenzoato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregn-4-en-3,20-diona,
- 15 21-isopropilortobenzoato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-isopropilortobenzoato de 16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregn-4-en-3,11,20-triona,
- 20 21-isopropilortobenzoato de 16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-isopropilortobenzoato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-isopropilortobenzoato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregn-4-en-3,20-diona,
- 25 21-isopropilortobenzoato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-isopropilortobenzoato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregn-4-en-3,20-diona,
- 30 21-isopropilortobenzoato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -



1975

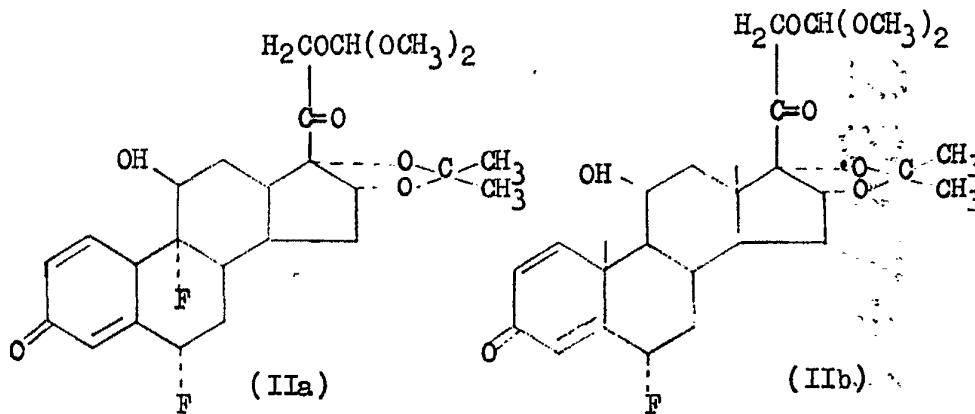
- 1 (3'-pentilidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-isopropilortobenzoato de 16 α ,17 α -(3'-pentilidendioxi)-
pregna-1,4,6-trien-3,11,20-triona,
21-isopropilortobenzoato de 9 α -flúor-16 α ,17 α -(3'-pentiliden-
- 5 dioxi)-pregna-1,4,6-trien-3,11,20-triona,
21-isopropilortobenzoato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,
17 α -(3'-pentilidendioxi)-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona,
21-isopropilortobenzoato de 6 α -flúor-16 α ,17 α -(3'-pentiliden-
- 10 dioxi)-pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-isopropilortobenzoato de 6 α -flúor-16 α ,17 α -(3'-pentiliden-
- 15 dioxi)-pregn-4-en-3,11,20-triona,
21-isopropilortobenzoato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α ,17 α -(3'-penti-
- 20 lidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-isopropilortobenzoato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α ,17 α -(3'-penti-
- 25 lidendioxi)-pregn-4-en-3,11,20-triona,
21-isopropilortobenzoato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -
(3'-pentilidendioxi)-pregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 9 α -cloro-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
- 30 pregna-1,4,6-trien-3,11,20-triona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopro-
- 35 pilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-
- 40 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-
- 45 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-
- 50 16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-
- 55 16 α ,17 α -metilendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,



412966

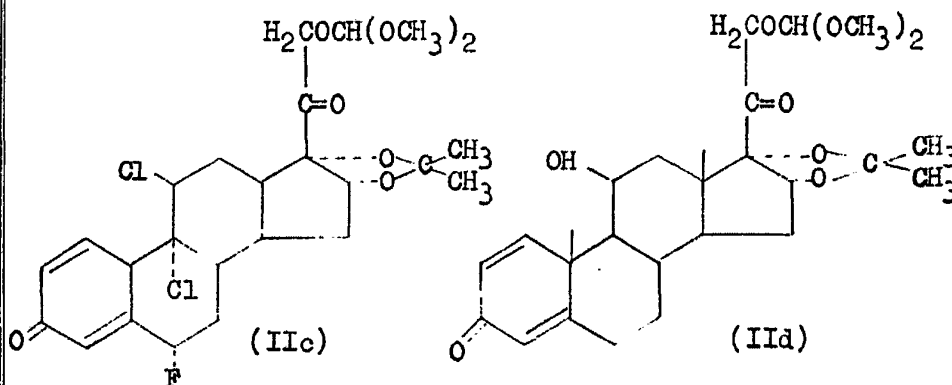
1 17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona, y
 21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,
 17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

5 De los compuestos de fórmula II anterior, son de particular interés los compuestos siguientes respectivamente representados por las fórmulas estructurales siguientes:



21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

21-metilortoformiato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

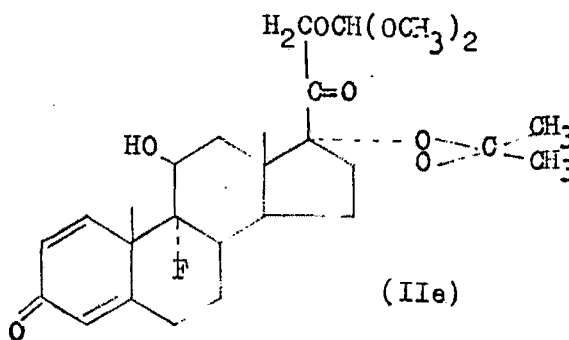


21-metilortoformiato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

21-metilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.



1



5

21-metilortoformiato de 9α-flúor-11β-hidroxi-16α,17α-isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

10

Los 21-ortoésteres de 16α-metil o 16β-metil-esteroides corticales de la presente invención abarcados por la fórmula III incluyen, por ejemplo:

15

21-metilortoformiato de 11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregn-4-en-3,20-diona,

20

21-metilortoformiato de 11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

21-metilortoformiato de 9α-cloro-11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregn-4-en-3,20-diona,

21-metilortoformiato de 9α-cloro-11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

25

21-metilortoformiato de 9α-flúor-11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregn-4-en-3,20-diona,

21-metilortoformiato de 9α-flúor-11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

30

21-metilortoformiato de 6α,9α-diflúor-11β,17α-dihidroxi-16β-metilpregn-4-en-3,20-diona,

21-metilortoformiato de 6α,9α-diflúor-11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

21-metilortoformiato de 6α,6β,9α-triflúor-11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregn-4-en-3,20-diona,

412966



- 1 21-metilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
- 5 21-metilortoformiato de 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 21-metilortoformiato de 9α -flúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -flúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 15 21-metilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -diflúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -diflúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
- 20 21-metilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
- 25 21-metilortoformiato de 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30

412966



- 1 21-metilortoformiato de 9α -flúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -
pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -flúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -
pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 21-metilortoformiato de 6α , 9α -diflúor- 11β -hidroxi- 16α -metil-
 17α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 6α , 9α -diflúor- 11β -hidroxi- 16α -metil-
 17α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
6 α ,6 β , 9α -triflúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -pentanoiloxipregna-
10 4-en-3,20-diona, 21-metilortoformiato
21-metilortoformiato de 6α , 6β , 9α -triflúor- 11β -hidroxi- 16α -
metil- 17α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -cloro- 11β , 17α -dihidroxi- 16α -metil-
pregn-4-en-3,20-diona,
- 15 21-etilortoformiato de 6α , 9α -diflúor- 11β , 17α -dihidroxi- 16α -
metilpregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -propionilo-
xipregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -flúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -
propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
- 20 21-etilortoformiato de 6α , 6β , 9α -triflúor- 11β -hidroxi- 16α -me-
til- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -
pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
- 25 21-etilortoformiato de 6α , 9α -diflúor- 11β -hidroxi- 16α -metil-
 17α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 11β , 17α -dihidroxi- 16α -metilpregna-1,4-
dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -cloro- 11β , 17α -dihidroxi- 16α -metil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30



412966

- 1 21-etilortoformiato de 9 α -flúor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α , 9 α -diflúor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 21-etilortoformiato de 6 α , 6 β , 9 α -triflúor-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 21-etilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α , 9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 15 21-etilortoformiato de 6 α , 6 β , 9 α -triflúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 21-etilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α , 9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 21-etilortoformiato de 6 α , 6 β , 9 α -triflúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-pentilortobenzoato de 17 α -decanoiloxi-11 β -hidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-pentilortobenzoato de 17 α -decanoiloxi-9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30



412966

- 1 21-pentilortobenzoato de $6\alpha, 9\alpha$ -dicloro- 17α -decanoiloxi- 11β -hidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-pentilortobenzoato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -tricloro- 17α -decanoiloxi- 11β -hidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 21-etilortoformiato de 17α -heptanoiloxi- 11β -hidroxi- 16α -metilpregn-4-en-3,20-diona,
- 21-etilortoformiato de 17α -heptanoiloxi- 11β -hidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 21-etilortoformiato de 6α -cloro- 17α -heptanoiloxi- 11β -hidroxi- 16α -metilpregn-4-en-3,20-diona,
- 21-etilortoformiato de 6α -cloro- 17α -heptanoiloxi- 11β -hidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilortoformiato de 9α -flúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metilpregna-1,4,6-trien-3,20-diona,
- 15 21-etilortoformiato de 9α -cloro- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metilpregna-1,4,6-trien-3,20-diona,
- 21-etilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- 17α -heptanoiloxi- 11β -hidroxi- 16α -metilpregn-4-en-3,20-diona,
- 21-etilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- 17α -heptanoiloxi- 11β -hidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 21-metilortoformiato de 9α -cloro- 17α -hidroxi- 16α -metilpregn-4-en-3,11,20-triona,
- 21-metilortoformiato de 9α -flúor- 17α -hidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 25 21-metilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- 17α -hidroxi- 16α -metilpregn-4-en-3,11,20-triona,
- 21-metilortoformiato de 16α -metil- 17α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 21-metilortoformiato de 9α -flúor- 16α -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,11,20-triona,
- 30

412966



- 1 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregn-4-en-3,11,20-triona,
- 5 21-metilortoformiato de 9 α -cloro-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregn-4-en-3,11,20-triona,
- 10 21-metilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 16 α -metil-17 α -propioniloxipregn-4-en-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 9 α -cloro-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregn-4-en-3,11,20-triona,
- 15 21-etilortoformiato de 9 α -cloro-17 α -hidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-17 α -hidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 9 α -flúor-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 20 21-etilortoformiato de 16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 25 21-pentilortobenzoato de 9 α -flúor-17 α -decanoiloxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 17 α -heptanoiloxi-16 α -metilpregn-4-en-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α -cloro-17 α -heptanoiloxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 30



412966

- 1 21-etilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- 17α -heptanoiloxi-
16 β -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-16 β -metilpregn-4-
en-3,20-diona,
- 5 21-metilortoformiato de $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-16 β -metilpregna-
1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -cloro- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-16 β -metil-
pregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -cloro- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-16 β -metil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 21-metilortoformiato de 9α -flúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-16 β -metil-
pregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -flúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-16 β -metil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 15 21-metilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -diflúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-16 β -
metilpregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -diflúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-16 β -
metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-
16 β -metilpregn-4-en-3,20-diona,
- 20 21-metilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi-
16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 11β -hidroxi-16 β -metil- 17α -propionilo
xipregn-4-en-3,20-diona,
- 25 21-metilortoformiato de 11β -hidroxi-16 β -metil- 17α -propionilo
xipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi-16 β -metil- 17α -
propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi-16 β -metil- 17α -
propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30



- 1 21-metilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 21-metilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
- 15 21-metilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 21-metilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 21-metilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,

412966



- 1 21-metilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -cloro- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16β -metilpregn-4-en-3,20-diona,
- 5 21-etilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -diflúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16β -metilpregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -flúor- 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
- 10 21-etilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -propioniloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
- 15 21-etilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -diflúor- 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -pentanoiloxipregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -cloro- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 21-etilortoformiato de 9α -flúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -diflúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 21-etilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -triflúor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9α -cloro- 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30



1975

412966

- 1 21-etilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 21-etilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 21-etilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 15 21-pentilortobenzoato de 17 α -decanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-pentilortobenzoato de 17 α -decanoiloxi-9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-pentilortobenzoato de 6 α ,9 α -dicloro-17 α -decanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-pentilortobenzoato de 6 α ,6 β ,9 α -tricloro-17 α -decanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 21-etilortoformiato de 17 α -heptanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregn-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 17 α -heptanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α -cloro-17 α -heptanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregn-4-en-3,20-diona,
- 30

412966



- 1 21-etilortoformiato de 6 α -cloro-17 α -heptanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,6-trien-3,20-diona,
- 5 21-etilortoformiato de 9 α -cloro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,6-trien-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-17 α -heptanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregna-4-en-3,20-diona,
21-etilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-17 α -heptanoiloxi-11 β -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 21-metilortoformiato de 9 α -cloro-17 α -hidroxi-16 β -metilpregna-4-en-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 9 α -flúor-17 α -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 15 21-metilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-17 α -hidroxi-16 β -metilpregna-4-en-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 9 α -flúor-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-4-en-3,11,20-triona,
- 20 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-4-en-3,11,20-triona,
- 25 21-metilortoformiato de 9 α -cloro-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-4-en-3,11,20-triona,
21-metilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 30



412966

- 1 21-etilortoformiato de 16 β -metil-17 α -propioniloxipregn -4-en-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 9 α -cloro-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregn -4-en-3,11,20-triona,
- 5 21-etilortoformiato de 9 α -cloro-17 α -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-17 α -hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 9 α -flúor-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 10 21-etilortoformiato de 16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 15 21-pentilortobenzoato de 9 α -flúor-17 α -decanoiloxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 17 α -heptanoiloxi-16 β -metilpregn -4-en-3,11,20-triona,
21-etilortoformiato de 6 α -cloro-17 α -heptanoiloxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
- 20 21-etilortoformiato de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-17 α -heptanoiloxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30



412966

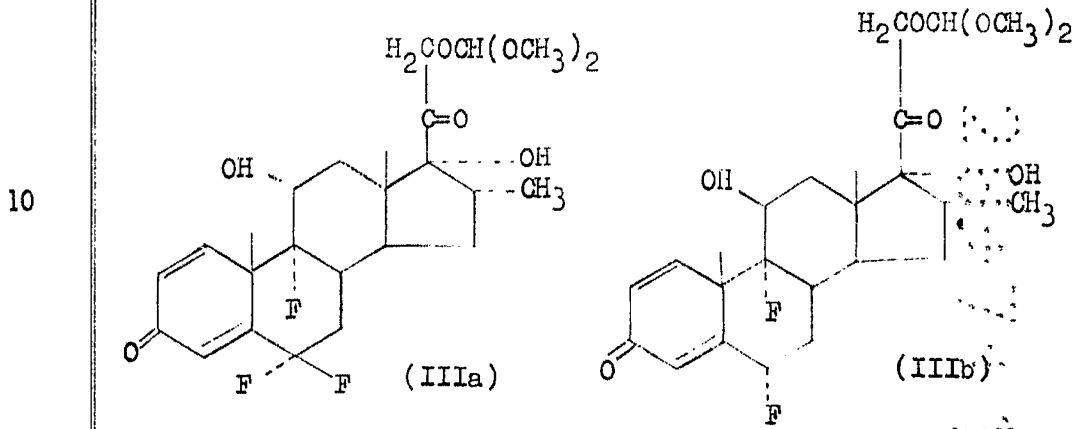
- 1 21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregn -4-en-3,20-diona,
- 21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,6 β ,9 α -triflúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregn -4-en-3,20-diona,
- 10 21-etilen ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilen ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 15 21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilen-ortoformiato cíclico de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -diflúor-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona, y
- 30

412966

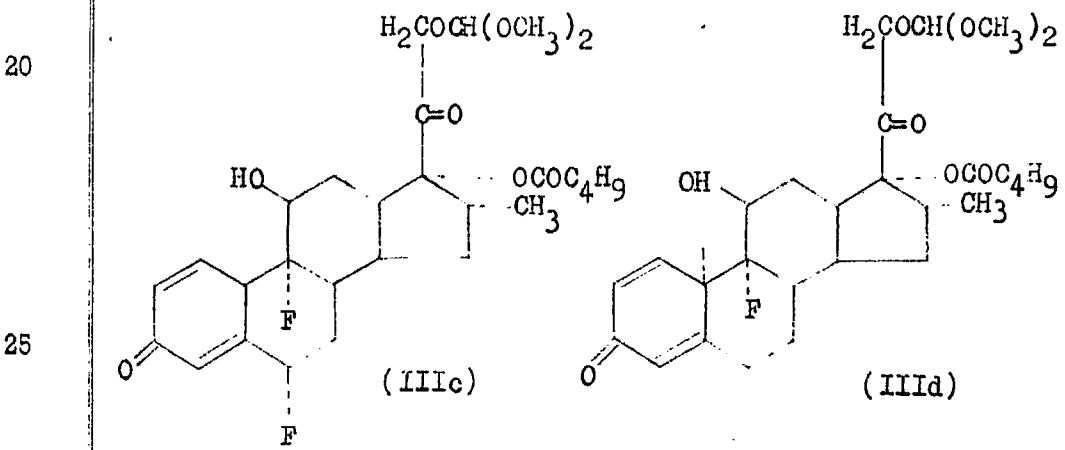


1 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6α,6β,9α-trifluor-11β-hidroxi-16β-metil-17α-pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

De los compuestos de fórmula III anterior, son de particular interés los compuestos siguientes representados respectivamente por las fórmulas estructurales siguientes:



15 21-metilortoformiato de 11β,17α-dihidroxi-16α-metil-6α,6β,9α-trifluorpregna-1,4-dien-3,20-diona, 21-metilortoformiato de 6α,9α-difluor-11β,17α-dihidroxi-16α-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,



25 21-metilortoformiato de 6α,9α-difluor-11β-hidroxi-16α-metil-17α-pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona, 21-metilortoformiato de 9α-fluor-11β-hidroxi-16β-metil-17α-pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

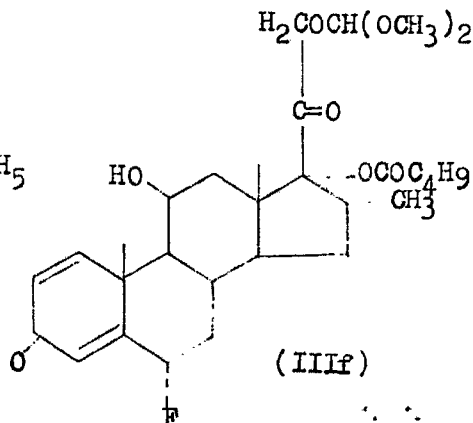
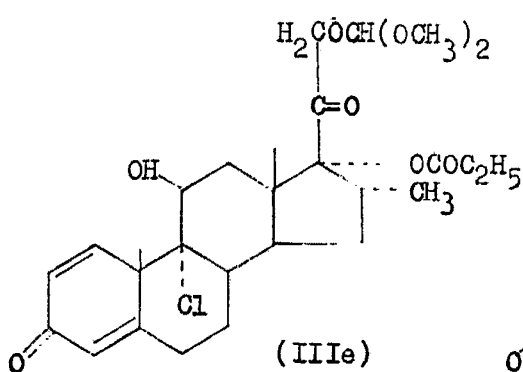
30



412966

1

5



10

21-metilortoformiato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

21-metilortoformiato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

15

Los 21-ortoésteres de esteroides corticales de la presente invención comprendidos en la fórmula III incluyen también, por ejemplo, aquellos compuestos correspondientes a los 16 α -metil o 16 β -metil derivados enumerados anteriormente donde un átomo de hidrógeno está sustituido por cualquiera de los grupos 16 α -metilo o 16 β -metilo. De particular interés en este grupo son:

20

21-metilortoformiato de 11 β ,17 α -dihidroxi-1,4-dien-3,20-diona,

21-etilortoformiato de 11 β ,17 α -dihidroxi-1,4-dien-3,20-diona,

25

21-metilortoformiato de 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-1,4-dien-3,20-diona,

21-etilortoformiato de 9 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-1,4-dien-3,20-diona,

30

21-metilortoformiato de 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-1,4-dien-3,20-diona,

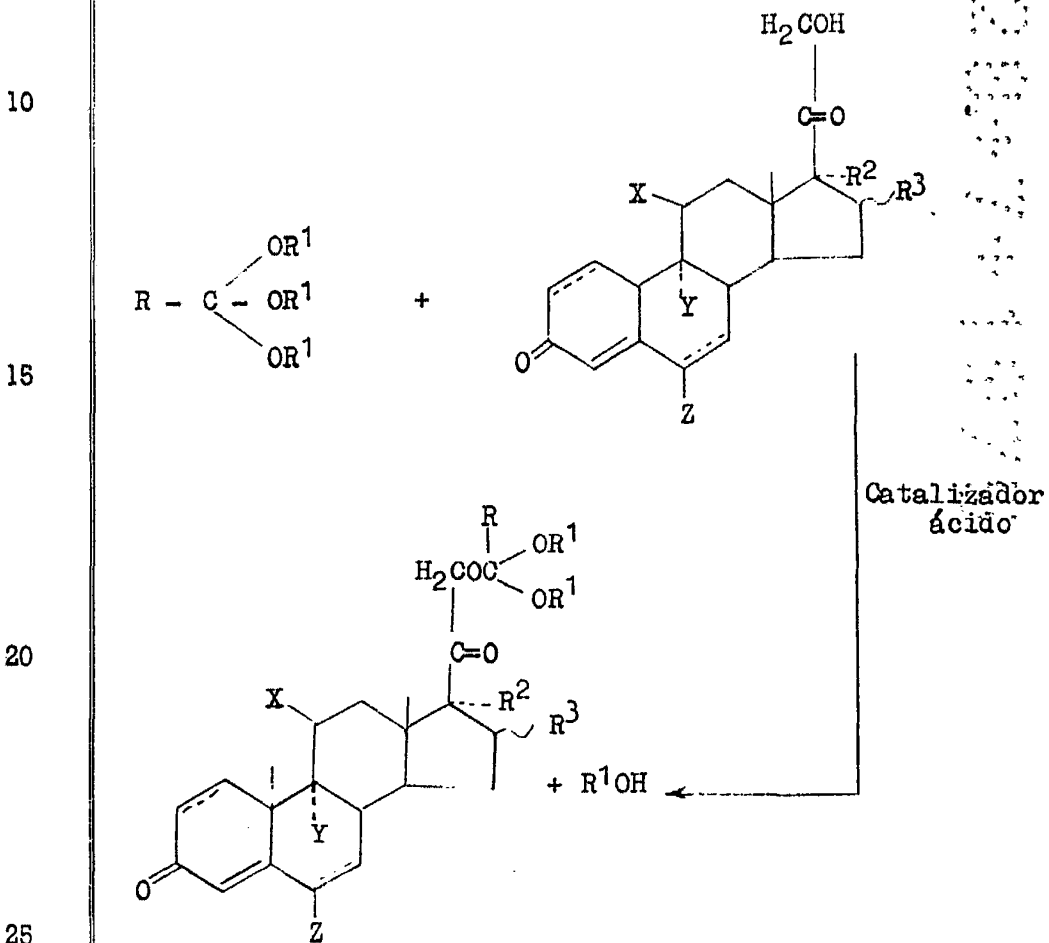
21-etilortoformiato de 6 α -flúor-11 β ,17 α -dihidroxi-1,4-dien-3,20-diona,



412966

1 21-metilortoformiato de 9 α ,11 β -dicloro-17 α -hidroxipregna-1,4-
 dien-3,20-diona, y
 21-etilortoformiato de 9 α ,11 β -dicloro-17 α -hidroxipregna-1,4-
 dien-3,20-diona.

5 El procedimiento para preparar los derivados 21-orto-
 ésteres de esta invención se representa por el esquema de
 reacción siguiente:



donde R, R¹, R², R³, X, Y, Z y las líneas de puntos tienen
 el mismo significado establecido anteriormente.

30 La reacción anterior se puede efectuar convenientemen-

412966

28



1 te, de acuerdo con esta invención, por reacción de un 21-hi-
droxisteroide cortical correspondiente al 21-ortoéster del
esteroide cortical deseado, con un ortoéster adecuado corres-
pondiente al grupo ortoéster deseado, en presencia de un áci-
5 do fuerte adecuado. El ácido fuerte actúa solamente como ca-
talizador y por lo tanto sólo se requiere una cantidad cata-
lítica del ácido. Acidos fuertes adecuados son, por ejemplo,
ácido perclórico, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico,
ácido benzosulfónico, etc.

10 Aunque solamente se requiere estequiométricamente un
mol del ortoéster para la reacción con un mol del 21-hidro-
xisteroide cortical, se ha encontrado que para tener rendi-
mientos adecuados, debe usarse un exceso del reactivo ortoés-
ter. Convenientemente, el intercambio de ortoéster se lleva
15 a cabo dejando reaccionar una suspensión o solución del 21-
hidroxisteroide cortical apropiado en el reactivo ortoéster
no diluido en presencia de un catalizador ácido. Alternativa-
mente, la mezcla reaccionante puede consistir en parte en un
disolvente inerte, v.g., benceno que tiene un doble propósi-
20 to: disolver el esteroide así como permitir el uso de una
cantidad más pequeña del reactivo ortoéster relativamente
costoso. Las temperaturas de reacción pueden variar desde me-
nos de 0° al punto de ebullición del sistema particular di-
solvente-sustancia reaccionante que se emplea, pero operable
25 mente es conveniente trabajar a la temperatura ambiente o
cercana a ella. Los tiempos de reacción pueden variar exten-
samente, de algunos minutos a 18 horas o más, dependiendo del
substrato de esteroide particular, del reactivo ortoéster,
de la relación molar de reactivo ortoéster a esteroide reac-
30 cionante, de la naturaleza y concentración del catalizador



412966

1 ácido empleado y de la temperatura de reacción. El curso de
la reacción de intercambio del ortoéster se controla conve-
nientemente por cromatografía en capa fina y, empleando esta
técnica de control, se puede determinar una combinación ópti-
5 ma de las variables de reacción enumeradas anteriormente por
experimentación de rutina para cada reacción de esteroide-
ortoéster.

En una modificación útil para estas reacciones donde
el substrato esteroideal no tiene un grupo 17α -hidroxil libre,
10 la reacción se puede efectuar en un disolvente orgánico iner-
te adecuado, por ejemplo, benceno, teniendo un punto de ebu-
llición igual o mayor que el subproducto alcohol alquílico
(i.e., R^1OH) permitiendo así la fácil eliminación del alco-
hol alquílico durante la reacción, efectuando ésta a una tem-
15 peratura superior al punto de ebullición del alcohol alquíli-
co, pero por debajo de los puntos de ebullición respectivos del
disolvente, del ortoéster, del 21-hidroxiesteroide y de los
compuestos 21-ortoésteres de esta invención.

El 21-ortoéster corticoide deseado se recupera subse-
20 cuentemente de la mezcla reaccionante por cualquier procedi-
miento adecuado tal como, por ejemplo, concentración por eva-
poración, cristalización o separación cromatográfica en co-
lumna de adsorción o capa fina, y purificación.

El substrato del 21-hidroxiesteroide y ortoéster de
25 partida usados para preparar los 21-ortoésteres de esta in-
vención se puede preparar de acuerdo con procedimientos cono-
cidos y en algunos casos son disponibles comercialmente. In-
formación adicional concerniente a la preparación de 21-hi-
droxiesteroides adecuados para el uso en la preparación de
30 los compuestos de fórmula II anterior puede obtenerse, por

412966



1 ejemplo, de las patentes norteamericanas núms. 3.048.581 y
3.126.375; y de Fried et al, J. Am. Chem. Soc., 80, 2338
(1958) y Mills et al, J. Am. Chem. Soc., 82, 3399 (1960). In-
5 formación adicional concerniente a la preparación de 21-hi-
droxisteroides adecuados para el uso en la preparación de
los compuestos de fórmula III anterior puede encontrarse,
por ejemplo, en las patentes norteamericanas núms. 2.894.963;
3.013.033 y 3.119.748; y en Edwards et al, Proc. Chem. Soc.
(London), p. 87 (1959), Edwards et al, J. Am. Chem. Soc., 82,
10 2318 (1960), y Taub et al, J. Am. Chem. Soc., 80, 4435 (1958).
Información concerniente a la preparación de los ortoésteres
de partida puede encontrarse, por ejemplo, en Organic Syn-
theses - Collective Vol. I, ed. por Gilman y Blatt (2^a
edic.) p. 258-261, N. Y., Wiley (1941) y referencias allí ci-
15 tadas.

Los derivados 21-ortoésteres corticales de esta inven-
ción exhiben actividad anti-inflamatoria en mamíferos y pue-
den administrarse a éstos para el tratamiento de la inflama-
ción en la misma forma que los 21-hidroxi compuestos origi-
20 nales tales como, por ejemplo, acetónido de fluocinolona (i.
e., 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-1,4-
pregnadien-3,20-diona). Información adicional concerniente
a la aplicación del acetónido de fluocinolona y correspon-
dientemente a los derivados de esta invención, puede tener-
25 se por referencia a la edición de 1972 del Physician's Desk
Reference publicado por Medical Economics, Inc.

DESCRIPCION DE REALIZACIONES ESPECIFICAS

La descripción específica siguiente permitirá a ex-
pertos en esta materia comprender y practicar más claramente
30 la presente invención. No debe considerarse como una limita-

412966



1 ción del campo de la invención sino solamente como ilustra-
tiva y representativa de la misma.

Los ejemplos 1-8 ilustran los métodos de acuerdo con
esta invención para preparar compuestos de fórmula II, por
5 ejemplo, los compuestos enumerados en la pág. 7, línea 6
a pág. 11 línea 3 de la misma.

Los ejemplos 9-14 ilustran los métodos de acuerdo con
esta invención para preparar compuestos de fórmula III, por
ejemplo, los compuestos enumerados en la página 12, línea 13
10 a página 27, línea 4 de la misma.

EJEMPLO 1

Se trata una suspensión agitada de 0,100 g. de 6 α ,9 α -
difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-
1,4-dien-3,20-diona en 10 ml de ortoformiato de trimetilo
15 con 2 gotas de una solución conteniendo 0,5 ml de ácido per-
clórico acuoso al 70 % en 19,5 ml de acetato de etilo. La
agitación se continúa durante 1 hora dando por resultado una
solución clara. La mezcla reaccionante se lleva a un pH al-
calino por adición de una solución acuosa de bicarbonato de
20 sodio y se extrae con éter dietílico. Los extractos orgáni-
cos se lavan sucesivamente con solución acuosa saturada de
bicarbonato de sodio, agua, y solución salina saturada. Se
agregan 2 gotas de trietilamina a los extractos para asegu-
rar su basicidad. Los extractos se sacan sobre carbonato de
25 potasio anhidro y el disolvente se evapora bajo presión re-
ducida. El residuo se recrystaliza de acetona-hexano que con-
tiene una gota de trietilamina. Se obtiene el 21-metilorto-
formiato de 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropiliden-
dioxipregna-1,4-dien-3,20-diona cristalino.



EJEMPLO **412966**

1 Se trata una suspensión de 0,130 g de 9 α -flúor- 11 β ,
21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-
5 diona en 10 ml de acetato de etilo con 2 ml de ortoformiato
de trietilo y 5 gotas de una solución de 0,25 ml de ácido
perclórico al 70 % en 100 ml de acetato de etilo. La mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante 17 horas, después
de este tiempo la solución reaccionante clara se vierte en
bicarbonato de sodio acuoso. Siguiendo el resto del procedi-
miento del Ejemplo 1, se obtiene el 21-etilortoformiato de
10 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-
dien-3,20-diona.

EJEMPLO 3

15 Se trata una solución de 0,200 g de 9 α ,11 β -dicloro-
6 α -flúor-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-
dien-3,20-diona en una mezcla de 15 ml de 1,4-dioxano y 10
ml de benceno con 4 ml de ortoacetato de trietilo y 10 mg de
ácido p-toluensulfónico. La mezcla reaccionante se agita y
calienta a la temperatura de ebullición durante 3 horas, re-
cogiendo durante dicho tiempo aproximadamente 8 ml de desti-
lado. Después de dejar enfriar, la mezcla reaccionante se
vierte en una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se
extrae con cloruro de metileno conteniendo algunas gotas de
20 trietilamina. El residuo crudo obtenido después de la evapo-
ración del disolvente, se purifica por cromatografía en capa
fina sobre gel de sílice empleando como sistema de desarro-
llo 60 % acetona - 40 % hexano. Se obtiene el 21-etilortoace-
tato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -isopropilidendioxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 4

30 Se trata una suspensión de 0,140 g de 6 α ,9 α -diflúor-



412966

1 21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,11,20-
triona en 15 ml de benceno con 2 ml de 2-metoxi-1,3-dioxolano y 5 mg de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se agita y
calienta a la temperatura de ebullición recogiendo mientras
5 tanto 6 ml de destilado durante 2 horas. Después de dejar en
friar a la temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se
trata de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3. Se ob-
tiene el 21-etilen-ortoformiato cíclico de 6 α ,9 α -difluor-16 α ,
17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona.

10

EJEMPLO 5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 usando la
11 β ,21-dihidroxi-6 α -flúor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-
1,4-dien-3,20-diona y ortoformiato de trimetilo como sustan-
cias reaccionantes, se obtiene el 21-metilortoformiato de 6 α -
15 flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-
3,20-diona.

EJEMPLO 6

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 usando la 9 α ,
11 β -dicloro-6 α -flúor-21-hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-
20 1,4-dien-3,20-diona y ortoformiato de trimetilo como
sustancias reaccionantes, se obtiene el 21-metilortoformiato
de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-
1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 7

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 usando la 11 β ,
21-dihidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-
diona y ortoformiato de trimetilo como sustancias reaccionan-
tes, se obtiene el 21-metilortoformiato de 11 β ,21-dihidroxi-
16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

30

412966



EJEMPLO 8

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando la
11 β ,21-dihidroxi-9 α -flúor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-
1,4-dien-3,20-diona y ortoformiato de trimetilo como sustan-
cias reaccionantes, se obtiene el 21-metilortoformiato de 9 α -
5 flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-
3,20-diona.

En forma similar a los métodos de los Ejemplos 1-4,
usando las sustancias reaccionantes indicadas para el 21-
ortoéster esteroidal particular deseado, pueden prepararse
10 los compuestos enumerados en la página 7, línea 6 a página
12, línea 9.

EJEMPLO 9

Se trata una suspensión de 0,200 g de 6 α ,9 α -diflúor-
11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona en
15 50 ml de ortoformiato de trimetilo con 25 gotas de una solu-
ción conteniendo 0,5 ml de ácido perclórico acuoso al 70 %
en 200 ml de acetato de etilo. Después de agitar durante 18
horas a la temperatura ambiente, la mezcla se filtra para se-
parar el material de partida que no reaccionó. El filtrado
20 se trata con un exceso de bicarbonato de sodio acuoso segui-
do de extracción con éter dietílico. Los extractos se lavan
sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso, agua y solu-
ción salina saturada, se secan sobre carbonato de potasio
anhidro al cual se habían agregado 2 gotas de trietilamina y
25 se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo cru-
do cristalino, así obtenido, se purifica por cromatografía
preparativa en capa fina sobre gel de sílice, empleando un
sistema de elución de 5 % acetona-95 % cloroformo. Se obtie-
ne el 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -diflúor-11 β ,17 α -dihidro-
30 xi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona cristalino.



412966

1

EJEMPLO 10

5

10

Se trata una suspensión de 0,085 g de $11\beta,21$ -dihidroxi- 9α -flúor- 16β -metil- 17α -pentanoiloxipregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona en 8 ml de acetato de etilo con 1 ml de ortoformiato de trimetilo y 3 gotas de una solución de 0,25 ml de solución acuosa de ácido perclórico al 70 % en 100 ml de acetato de etilo. Después de 2 horas de agitación a la temperatura ambiente, la ahora solución homogénea se vierte en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Siguiendo el resto del procedimiento del Ejemplo 9, se obtiene el 21 -metilortoformiato de 9α -flúor- 11β -hidroxi- 16β -metil- 17α -pentanoiloxipregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona.

EJEMPLO 11

15

20

25

Se trata una suspensión de 0,110 g de $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 16α -metil- $11\alpha,17\alpha$ - 21 -trihidroxipregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona en 8 ml de acetato de etilo con 1,5 ml de 2-metoxi- $1,3$ -dioxolano y 6 gotas de una solución conteniendo 0,25 ml de ácido perclórico acuoso al 70 % en 100 ml de acetato de etilo. Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, la solución homogénea se vierte en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Siguiendo el resto del procedimiento del Ejemplo 9 utilizando cromatografía en capa fina sobre gel de sílice y un sistema de disolvente de desarrollo de 90 % cloroformo- 10 % acetona, se obtiene el 21 -etilenortoformiato cíclico de $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metilpregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona.

EJEMPLO 12

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 usando la 16α -metil- $6\alpha,6\beta,9\alpha$ -trifluor- $11\beta,17\alpha,21$ -trihidroxipregna- $1,4$ -dien- $3,20$ -diona y ortoformiato de trimetilo como sustancias

412966



1 reaccionantes, se obtiene el 21-metilortoformiato de 11 β ,17 α -
dihidroxi-16 α -metil-6 α ,6 β ,9 α -trifluorpregna-1,4-dien-3,20-
diona.

EJEMPLO 13

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 usando la
6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona y ortoformiato de trimetilo como
sustancias reaccionantes, se obtiene el 21-metilortoformia-
to de 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -pentanoiloxi-
10 preгна-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 14

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 usando la
11 β ,21-dihidroxi-9 α -cloro-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-
1,4-dien-3,20-diona y ortoformiato de trimetilo como sustan-
cias reaccionantes, se obtiene el 21-metilortoformiato de
9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-
18 dien-3,20-diona.

20 En forma similar a los métodos de los Ejemplos 9-11,
usando las sustancias reaccionantes como se indicó para el
21-ortoéster esteroideal particular deseado, pueden prepa-
rarse los compuestos enumerados en la página 12 línea 13
a página 25 línea 2.

25 Aún cuando la presente invención ha sido descrita
con referencia a realizaciones específicas de la misma, de-
be ser evidente para los expertos en esta materia que pue-
den introducirse varios cambios y pueden ser empleados com-
puestos equivalentes sin apartarse de la intención verdadera
y campo de la misma. Además pueden hacerse muchas modifi-
caciones para adoptar una situación particular, material o
30 composición de sustancias, proceso, etapa o etapas de pro-

412966

- 37 -

28 JUL

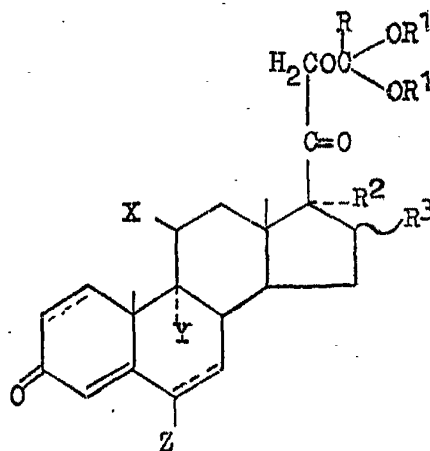


1 ceso o bien el presente objetivo a la intención de esta
 invención sin apartarse de sus instrucciones esenciales.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
 ta deberá recaer sobre las siguientes:

5 REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar 21-ortoésteres
 de esteroides corticales de fórmula:



15 donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,
 cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o arilo; R¹ es
 alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono o junto con
 los dos radicales R¹ forma un grupo heterocíclico monocí-
 20 clico de 3 ó 4 átomos de carbono en el anillo; R² es hi-
 droxi o aciloxi de 1 a 12 átomos de carbono; R³ es hidró-
 geno, α-metilo o β-metilo; o R² y R³ juntos forman el

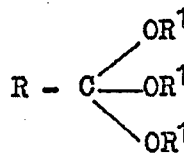
grupo $\begin{matrix} \text{---O} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{---O} \end{matrix} \begin{matrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{matrix}$ donde R⁴ y R⁵ están seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

25 alquilos inferiores de 1 a 5 átomos de carbono y arilo o
 junto con el átomo de carbono al cual están unidos R⁴ y R⁵
 forman un grupo alquilo monocíclico de 3 a 6 átomos de car-
 bono o un grupo heterocíclico monocíclico; cuando existe
 un simple enlace entre C-6 y C-7, Z representa $\begin{matrix} \text{Z}^1 \\ \diagdown \\ \text{---} \\ \diagup \\ \text{Z}^2 \end{matrix}$

30 donde Z¹ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo y Z² hidróge-



1 no o flúor, pero Z^2 puede ser flúor solamente cuando Z^1 es
 flúor, y cuando existe un doble enlace entre C-6 y C-7
 Z es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; X es oxo o el grupo
 H... R^6 cuando R^6 es hidroxil, flúor o cloro; Y es hidróge-
 5 no, flúor o cloro, pero cuando R^6 es flúor, Y es hidrógeno
 o cloro y las líneas de puntos entre las posiciones 1 y 2
 del anillo esteroideal A y las posiciones 6 y 7 del anillo
 esteroideal B indican un simple o doble enlace; cuyo proce-
 dimiento consiste en hacer reaccionar un 21-hidroxi-certi-
 10 costeroide con un ortoéster de fórmula:



15 donde R y R^1 son los definidos anteriormente en presencia
 de una cantidad catalítica de un ácido fuerte.

2.- El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
 la reacción se efectúa en un exceso de dicho reactivo de
 ortoéster.

3.- El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
 20 la reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgá-
 nico inerte.

4.- El procedimiento de la Reivindicación 1, donde
 dicho ácido fuerte está seleccionado del grupo formado por
 ácido perclórico, ácido p-toluensulfónico, ácido sulfúrico
 25 y ácido benzosulfónico.

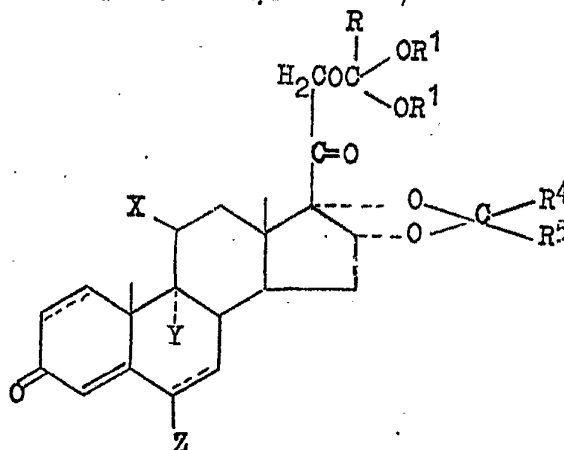
5.- Un procedimiento de acuerdo con la Reivindica-
 ción 1, donde la reacción se efectúa hasta terminar la des-
 tilación de la mezcla reaccionante del subproducto alcohol
 30 R^1OH .

6.- Un procedimiento según cualquiera de las prece-



412966

1 dentes Reivindicaciones para la preparación de un compuesto
de fórmula:



15 donde R, R¹, R⁴, R⁵, X, Y, Z y las líneas de puntos son como se definieron en la Reivindicación 1.

7.- Un procedimiento según la Reivindicación 6 donde el compuesto obtenido es el 21-metilortoformiato de 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

20 8.- Un procedimiento según la Reivindicación 6 donde el compuesto obtenido es 21-metilortoformiato de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

25 9.- Un procedimiento según la Reivindicación 6 donde el compuesto obtenido es 21-metilortoformiato de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -flúor-16 α ,17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

30 10.- Un procedimiento según la Reivindicación 6 donde el compuesto obtenido es 21-metilortoformiato de 11 β -



412966

1

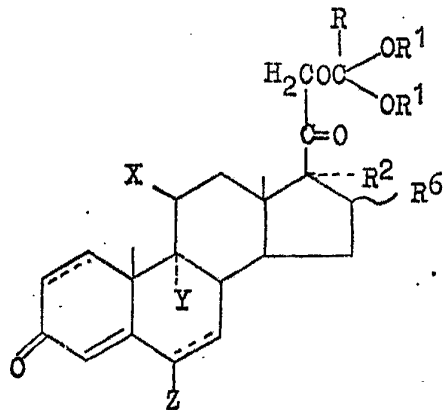
hidroxi-16 β , 17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

5

11.- Un procedimiento según la Reivindicación 6 donde el compuesto obtenido es 21-metilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-16 α , 17 α -isopropilidendioxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

12.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

10



15

20

donde R⁶ es hidrógeno, α -metilo o β -metilo; R, R¹, R², X, Y, Z y las líneas de puntos son los definidos en la Reivindicación 1.

25

13.- Un procedimiento según la Reivindicación 12, donde el compuesto obtenido es el 21-metilortoformiato de 9 α -flúor-11 β -hidroxi-15 β -metil-17 α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

30

M

14.- Un procedimiento según la Reivindicación 12, donde el compuesto obtenido es el 21-metilortoformiato de 9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α -propioniloxipregna-1,4-dien-3,20-diona.



412966

1

15.- Un procedimiento según la Reivindicación 12, donde el compuesto obtenido es el 21-metilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20 diona.

5

16.- Un procedimiento según la Reivindicación 12 donde el compuesto obtenido es el 21-metilortoformiato de 6α -flúor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -pentanoiloxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

10

17.- Un procedimiento según la Reivindicación 12 donde el compuesto obtenido es el 21-metilortoformiato de $6\alpha, 6\beta, 9\alpha$ -trifluor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona.

15

18.- Un procedimiento según la Reivindicación 12, donde el compuesto obtenido es el 21-metilortoformiato de $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- $11\beta, 17\alpha$ -dihidroxi- 16α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona.

20

19.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 21-ORTOESTERES DE ESTEROIDES CORTICALES.

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cuarenta y una páginas mecanografiadas.

30

Madrid, 23 de Marzo de 1973

BERNARDO UNGRIA.

P.P.