



ESPAÑA

445488

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)		
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	24 FEB. 1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.211

Case 2086

(40) PRIORIDADES: 2	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
554.351	28-2-75	EE.UU.
	18-2-76	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7J;AG1K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN 16 $\alpha$ -RETINOATO, UN 17 $\alpha$ -RETINOATO Y/O UN 21-RETINOATO DE UN ESTEROIDE"

(71) SOLICITANTE (ES)
SCHERICO LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Töpferstrasse 5, Lucerna, Suiza

(72) INVENTOR (ES)
Charles Jesse Casmer y Richard William Draper

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

**POOR  
QUALITY**

Este invento se refiere a nuevos ésteres terpenoides de esteroides de la serie del pregnano que tienen propiedades farmacológicas valiosas, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

De acuerdo con el invento, se crean un  $16\alpha$ -retinoato, un  $17\alpha$ -retinoato y/o un  $21$ -retinoato de un esteroide anti-inflamatorio de la serie del pregnano que tiene un grupo hidroxilo en al menos una de las posiciones  $16\alpha$ ,  $17\alpha$  y  $21$ .

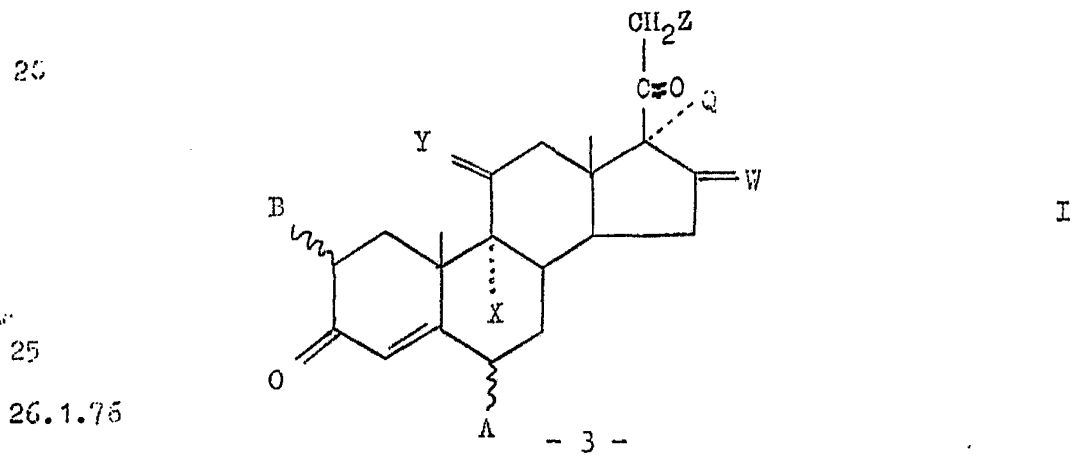
Un retinoato esteroide de acuerdo con el presente invento puede emplearse ventajosamente en el tratamiento y control del acné vulgaris en administración preferiblemente por vía tópica o intralesional.

El retinoato esteroide puede ser por ejemplo un  $16\alpha,21$ -dirretinoato o un  $17\alpha,21$ -dirretinoato, pero es preferiblemente un  $16\alpha$ -monorretinoato o un  $17\alpha$ -monorretinoato o especialmente un  $21$ -monorretinoato.

El ácido retinoico existe en forma de varios isómeros, siendo el isómero más estable y común el ácido todo-trans-retinoico (también conocido como ácido todo-trans-Vitamina A) que se deriva de la Vitamina A (retinol). Los retinoatos esteroides de este invento

se derivan preferiblemente del ácido todo-trans-retinoi-  
 co; sin embargo, este invento incluye retinoatos este-  
 roides derivados de las otras formas isómeras del ácido  
 retinoico tal como ácido 11-cis-retinoico, ácido 9-cis-  
 5 -retinoico, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9,13-di-cis-  
 -retinoico y ácido retro-retinoico. Así, a menos que  
 se indique otra cosa, las expresiones "ácido retinoico"  
 y "retinoatos" tal como se emplean en la memoria descrip-  
 tiva y reivindicaciones de esta solicitud incluyendo to-  
 10 das las formas del ácido retinoico, en particular las  
 diversas formas cis y trans y sus mezclas.

El retinoato esteroide del presente invento,  
 es preferiblemente un 3,20-diceto-4-deshidro-pregnano  
 o su éter 3-enólico o su derivado de 3-desoxi[3,2-c]pi-  
 15 razol que tiene un grupo hidroxilo o su derivado hidro-  
 lizable en al menos una de las posiciones 17 $\alpha$  y 21 cuan-  
 do dicho retinoato es un 16 $\alpha$ -retinoato, y en particular  
 puede ser un compuesto de la fórmula



en donde

X es hidrógeno o halógeno que tiene un peso atómico menor de 100;

Y es (H,  $\beta$ -OH) u oxígeno, o, siempre que X es halógeno (H,  $\beta$ -halógeno);

A es hidrógeno,  $\alpha$ -metilo,  $\alpha$ -azido,  $\alpha$ -bromo,  $\alpha$ -cloro,  $\alpha$ -fluoro,  $\beta$ -fluoro o  $\alpha$ -fluorometilo;

B es hidrógeno, o, siempre que Y es (H,  $\beta$ -OH), B es también metilo, fluoro, cloro o bromo;

W es H<sub>2</sub>, (H, alcoholo inferior), (H,  $\alpha$ -Cl), (H,  $\alpha$ -OH), (H,  $\alpha$ -retinoiloxi), (H,  $\alpha$ -OR<sup>1</sup>) en donde R<sup>1</sup> es un radical acilo de un ácido hidrocarbonado carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, o =CHT en donde T es hidrógeno, alcoholo inferior, flúor o cloro;

Q es hidroxí, retinoiloxi, OR en donde R es un radical acilo de un ácido hidrocarbonado carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono, o, siempre que W es hidrógeno o (H, alcoholo inferior), Q es también hidrógeno o cloro, o Q considerado junto con W es un grupo 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -alcoholidendioxí inferior; y

Z es hidroxí o retinoiloxi, o siempre que Q es hidroxí o retinoiloxi, o que Q sea OR y W sea retinoiloxi Z es también hidrógeno, cloro, flúor u OR<sup>2</sup> en donde R<sup>2</sup> es un radical acilo de un ácido hidrocarbonado carboxílico que tiene hasta 12 átomos de carbono;

o su derivado 1-deshidro, 6-deshidro, o 1,6-bis-deshidro;

o, cuando B es hidrógeno, su derivado 3-desoxi/3,2-c/pirazol o su derivado 6-deshidro;

5 o, cuando A es hidrógeno, su derivado 6,6-difluoro o su derivado 1-deshidro.

10 Los derivados 3-desoxi/3,2-c/pirazol pueden si se desea llevar un sustituyente en la posición 2' seleccionado de los grupos alcohol inferior, cicloalcohol, aralcohol, arilo y acilo hidrocarbonado carbónico.

15 Los grupos alcohol inferiores en la definición de W y que sustituyen opcionalmente la posición 2' en los derivados de 3-desoxi/3,2-c/pirazol pueden tener hasta 6, pero preferiblemente tienen hasta 4 átomos de carbono, y así incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, t-butilo, n-butilo e isobutilo. Otros grupos que sustituyen opcionalmente la posición 2' en los derivados de 3-desoxi/3,2-c/pirazol incluyen por ejemplo 20 ciclopentilo, ciclohexilo,  $\beta$ -hidroxietilo, bencilo, fenetilo, fenilo que incluye fenilo sustituido (especialmente la posición p) por halógeno (especialmente flúor), trifluorometilo, metilo, metoxi o nitro y 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

25

Los radicales acilo de los compuestos de este

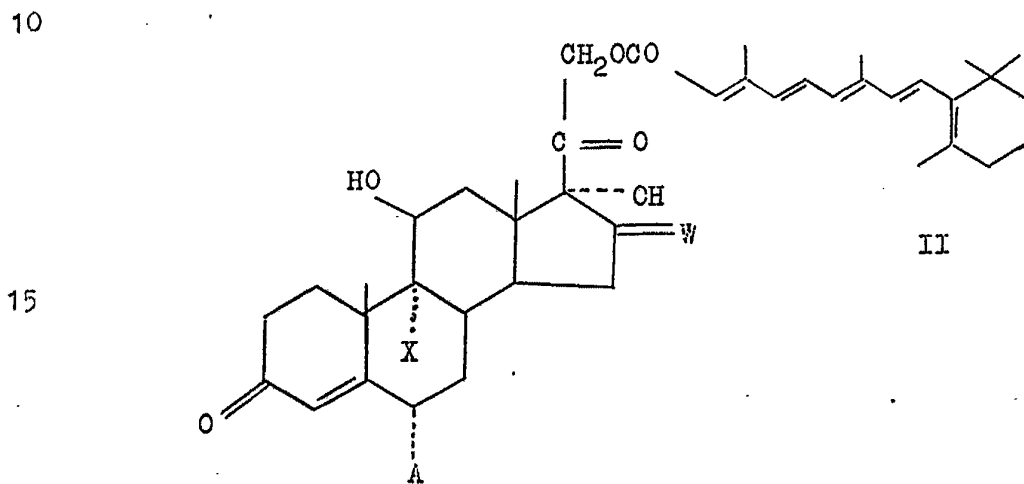
26.1.76

invento definidos por R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la Fórmula I anterior y presentes opcionalmente en la posición 2' en los derivados de 3-desoxi[3,2-c]pirazol incluyen los derivados de los ácidos hidrocarbonados carboxílicos que tienen hasta 12 átomos de carbono que pueden ser saturados, insaturados, de cadena lineal o de cadena ramificada, alifáticos, cíclicos, ciclo-alifáticos, aromáticos, aralifáticos o alcohol-aromáticos y pueden estar sustituidos por alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono o por halógeno tal como flúor, cloro o bromo.

Los radicales acilo típicos de los retinoatos esteroideos del presente invento pueden derivarse por tanto de los ácidos alcanicos tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, trimetilacético, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, caproico, caprílico, cáprico, undecílico y láurico; ácidos alcanicos sustituidos tales como ácidos fenoxiacético, trifluoroacético y β-cloropropiónico; ácidos adamantano-1-carboxílicos y adamantano-2-carboxílicos; ácidos aromáticos y aromáticos sustituidos que incluyen ácidos benzoico, toluico y p-clorobenzoico; ácidos aralcanicos tales como ácidos fenilacético y fenilpropiónico; ácidos insaturados tales como ácidos acrílico y sórbico; y ácidos dibásicos tales como ácidos succínico, tar

5                   térico y ftálico. Tales radicales acilo, cuando es-  
 tán presentes, son preferiblemente los que tienen  
 hasta 8, o más preferiblemente hasta 5 átomos de car-  
 bono. Se prefiere especialmente para tales radicales  
 acilos que sean radicales alcanoilos que tengan hasta  
 5 átomos de carbono o radicales benzoilos.

Los 21-retinoatos esteroides y particular-  
 mente los 21-todo-trans-retinoatos esteroides que tie-  
 nen la fórmula



en donde

20                   A es hidrógeno, metilo o flúor;  
                     X es hidrógeno o flúor; y  
                     W es H<sub>2</sub>, (H, α -metilo), (H, β -metilo) o (H, α -hidroxi);  
 y sus derivados 1-deshidro, 6-deshidro y 1,6-bis-deshidro  
 definen un grupo preferido de retinoatos esteroides par-  
 ticularmente útiles en el tratamiento y control del acné.

25  
 26.1.76

De los compuestos de la fórmula II, los ésteres particularmente útiles en el tratamiento de acné son aquellos en los que al menos uno de X y W es hidrógeno.

5 Los compuestos preferidos de fórmula II incluyen así retinoatos esteroideos tales como 21-todo-  
-trans-retinoato de hidrocortisona (es decir, 21-todo-  
-trans-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-  
-diona), su derivado 1-deshidro (es decir, 21-todo-  
10 -trans-retinoato de prednisolona) y sus derivados  
6-deshidro y 1,6-bis-deshidro (es decir, compuestos  
de fórmula II en donde A y X son hidrógeno y W es H<sub>2</sub>).

Otros ésteres útiles de fórmula II incluyen  
21-retinoato de beta-metasona (es decir, 21-todo-trans-  
15 -retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,  
21-triol-3,20-diona), 17-n-valerato-21-todo-trans-retinou  
to de betametasona y 21-retinoato de dexametasona (es  
decir, 21-todo-trans-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-  
-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona) y sus de-  
20 rivados 6-deshidro, 1(2)-dihidro) y 1(2)-dihidro-6-deshi-  
dro (es decir, compuestos de fórmula II en donde A es  
hidrógeno, X es flúor y W es (H, metilo));

21-retinoato de triamcinolona (es decir, 21-todo-trans-  
-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-  
25 -tetrol-3,20-diona) y sus derivados 6-deshidro, 1(2)-di-

hidro y 1(2)-dihidro-6-deshidro (es decir, compuestos de fórmula II en donde A es hidrógeno, X es flúor y W es (H,  $\alpha$ -OH));

5 21-todo-trans-retinoato de 6 $\alpha$ -fluorohidrocortisona y sus derivados 1-deshidro, 6-deshidro y 1,6-bis-deshidro (es decir, compuestos de fórmula II en donde A es flúor, X es hidrógeno y W es H<sub>2</sub>); y

10 21-todo-trans-retinoato de 6 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -Fluoro-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona y sus derivados 6-deshidro, 1-deshidro y 1,6-bis-deshidro (es decir, compuestos de fórmula I en donde A es metilo, X es flúor y W es H<sub>2</sub>).

Un compuesto particularmente preferido de fórmula II en el 21-todo-trans-retinoato de hidrocortisona.

15 Otros 21-retinoatos esteroides de este invento incluyen los compuestos 17-desoxi de fórmula I tal como 21-todo-trans-retinoato de 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 21-diol-3, 20-diona, 21-todo-trans-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ , 21-diol-3, 20-diona y  
20 21-todo-trans-retinoato de 17 $\alpha$ -cloro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 21-diol-3, 20-diona y 21-retinoatos de 17, 21-dioles que tienen un derivado hidrolizable en C-17 tal como  
17-n-butirato-21-todo-trans-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,  
25 21-todo-trans-retinoato de 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -iso

26.1.76

propilidendioxi-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona  
y 17-acetato-21-todo-trans-retinoato de 2'-fenil-6,16 $\alpha$ -  
-dimetil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-20-ceto-4,6-  
-pregnadieno/3,2-c/ pirazol.

- 5                   Además de los 21-retinoatos, los compuestos  
de este invento incluyen:
- 16 $\alpha$ -retinoatos tales como 16-retinoato-21-acetato de  
triamcinolona (por ejemplo, 16-todo-trans-retinoato-  
-21-acetato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-  
10 -tetrol-3,20-diona) y sus derivados 6-deshidro, 1(2)-  
-dihidro y 1(2)-dihidro-6-deshidro;
- 16 $\alpha$ ,21-dirretinoatos tal como 16,21-dirretinoato de  
triamcinolona (por ejemplo, 16,21-di-todo-trans-reti-  
noato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-  
-3,20-diona) y sus derivados 6-deshidro, 1(2)-dihidro y  
15 1(2)-dihidro-6-deshidro;
- 17 $\alpha$ -retinoatos de esteroides de fórmula I tales como  
17-todo-trans-retinoato de hidrocortisona (17-todo-  
-trans-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-  
20 -diona) y sus derivados 1-deshidro, 6-deshidro y 1,6-  
-bis-deshidro; 17-retinoato de dexametasona y 17-reti-  
noato de betametasona (por ejemplo, 17-todo-trans-re-  
tinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ - y 16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona), 17-todo-trans-retinoato .  
25 de 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-21-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -

-ol-3,20-diona, 17-todo-trans-retinoato de 2'-fenil-  
-6,16 $\alpha$ -dimetil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-20-ceto-  
-4,6-pregnadieno/3,2-c/pirazol y 17-todo-trans-retinoato  
de 9 $\alpha$ ,21-difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-  
-3,20-diona;

5

17 $\alpha$ ,21-dirretinoatos de los esteroides de fórmula J  
tal como 17,21-dirretinoato de hidrocortisona (por  
ejemplo, 17,21-di-todo-trans-retinoato de 4-pregnen-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona), 17,21-di-todo-trans-

10

retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,  
17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona y 17,21-di-todo-trans-retinoato  
de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,  
20-triona;

15

y los retinoatos esteroides que no están comprendidos  
en la fórmula I pero son retinoatos de esteroides  
anti-inflamatorios y pueden tener como ejemplo 21-

20

-todo-trans-retinoato de 6,16-dimetil-1,4,6,15-preg  
natetraen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona, 17-propinoato-  
-21-todo-trans-retinoato de 16 $\beta$ -metil-1,4,8(9)-pregna  
trien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona, 21-todo-trans-reti  
noato de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-3,20-diceto-1,4-  
-pregnadieno/17 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -d/oxazolina y 21-todo-trans-reti  
noato de 3-( $\beta$ -cloroetoxi)-6-formil-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropilidendioxi-3,5-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-20-ona.

25

Los retinoatos esteroides de este invento son

26.1.76

5 generalmente sólidos cristalinos amarillos que son  
solubles en disolventes orgánicos tales como alcanos-  
les (por ejemplo, metanol, etanol), éteres (por ejem-  
plo éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano) e hidro-  
carburos clorados (por ejemplo cloruro de metileno y  
cloroformo) pero insolubles en agua. Debido a la pre-  
sencia de los cinco enlaces dobles conjugados en el ra-  
dical retinoilo, los retinoatos esteroideos de este in-  
vento son capaces de descomponerse en presencia de luz,  
10 oxígeno o calor. Así, para hacer mínima la descomposi-  
ción, los nuevos compuestos se almacenan preferiblemente  
en un lugar frío, en la oscuridad y bajo atmósfera de  
un gas inerte tal como argon o nitrógeno.

15 Los retinoatos esteroideos de este invento se  
preparan a partir de los alcoholes esteroideos corres-  
pondientes por procedimientos típicos para la prepa-  
ración de ésteres de esteroideos. Sin embargo, como el  
ácido retinóico es capaz de descomponerse en presencia  
de luz, oxígeno, calor o ácido, todos los procedimien-  
20 tos de este invento se llevan a cabo preferiblemente  
en la oscuridad bajo una atmósfera inerte (generalmen-  
te nitrógeno) y en un medio esencialmente neutro o al-  
calino a la temperatura ambiente o por debajo de  
ella. Aunque la esterificación pueda realizarse por  
25 encima de la temperatura ambiente y/o en un medio ácido,

se obtendrán generalmente rendimientos superiores de retinoatos esteroideos más puros cuando la esterificación se lleva a cabo en un medio neutro o alcalino a temperatura ambiente o por debajo de ella.

5 Por consiguiente de acuerdo con un aspecto adicional del invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de un  $16\alpha$ -retinoato, un  $17\alpha$ -retinoato y/o un 21-retinoato de un esteroide anti-inflamatorio de la serie del pregnano que tiene un grupo hidroxilo en al me-  
10 nos una de las posiciones  $16\alpha$ ,  $17\alpha$  y 21, que comprende hacer reaccionar un esteroide anti-inflamatorio de la serie del pregnano que tiene un grupo hidroxilo en al menos una de las posiciones  $16\alpha$ ,  $17\alpha$  y 21 con ácido retinoico en presencia de un agente de deshidratación o esterificación  
15 o con un derivado reactivo del ácido retinoico. El esteroide anti-inflamatorio utilizado como material de partida es preferiblemente un 3,20-diceto-4-deshidro-pregnano o un éter 3-enólico del mismo o un derivado de 3-desoxi- $\underline{3,2-c}$  pirazol del mismo, y tiene un grupo hidroxilo en al menos  
20 una de las posiciones  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ , y 21, con la condición de que está presente grupo hidroxilo o un derivado hidrolizable del mismo en al menos una de las posiciones  $17\alpha$  y 21 junto con un grupo  $16\alpha$ -hidróxi cuando se requiere un  $16\alpha$ -retinoato.

25 La etapa de esterificación puede luego ser seguida si se desea por un número de etapas opcionales, siem-

pre que éstas ni causen la hidrólisis indebida del éster retinoato ni hagan que se descomponga extensivamente algo del resto retinoilo inestable; por ejemplo:

- 5 (a) Migración de un grupo retinoilo esterificante desde un sustituyente hidroxí en el núcleo esteroide a otro;
- (b) Hidrólisis selectiva de un grupo éster en la posición 21 en un 16 $\alpha$ -retinoato o 17 $\alpha$ -retinoato o en la posición 16 $\alpha$  en un 17 $\alpha$ -retinoato;
- 10 (c) Separación de un grupo éter o éster protector desde un grupo 11 $\beta$ -hidroxí, 16 $\alpha$ -hidroxí y/o 21-hidroxí;
- (d) Eliminación de un grupo 21-hidroxí por sulfonación, intercambio del grupo sulfonato por yoduro y reducción del yoduro;
- 15 (e) Transformación de un grupo 21-hidroxí en un átomo 21-cloro o flúor por sulfonación e intercambio del grupo sulfonato por cloruro o fluoruro;
- (f) Acilación de un grupo 16 $\alpha$ -hidroxí, 17 $\alpha$ -hidroxí o 21-hidroxí libre.

20 Las condiciones elegidas para la esterificación dependerán ampliamente de la reactividad del grupo hidroxilo (en la posición 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$  y/o 21) que ha de esterificarse y si hay presente en la molécula esteroide un grupo hidroxilo de mayor reactividad que deba protegerse, por ejemplo un grupo 11 $\beta$ -hidroxilo cuando ha de prepararse un 17 $\alpha$ -retinoato o un grupo 21-hidroxilo cuando ha de prepararse

25

un 16 $\alpha$ -retinoato.

Los grupos 16 $\alpha$ -hidroxi y 21-hidroxi se esterifican ambos fácilmente en condiciones suaves, de modo que pueden prepararse fácilmente un 16 $\alpha$ -monorretinoato o 21-  
5 -monorretinoato o un 16 $\alpha$ ,21-dirretinoato por reacción del correspondiente 16 $\alpha$ -ol o 21-ol o 16 $\alpha$ ,21-diol, ya sea (i) con ácido retinoico en presencia de un disolvente inerte y una carbodiimida, una  $\alpha$ -alcoholinilamina, un alcoxiaceti-  
10 leno o trifluoruro de boro como agente deshidratante o es-  
terificante o (ii) con un derivado reactivo del ácido re-  
tinoico, en particular con cloruro de retinoilo en presen-  
cia de una base, con N-retinoilimidazol en presencia de una  
base, o con un retinoato de una N-hidroxiimida de un ácido  
dicarboxílico.

15 En el primero de estos procedimientos, el agente de deshidratación preferido es una carbodiimida, especial-  
mente dicitclohexilcarbodiimida o meto-p-toluensulfonato de  
1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida, que se emplea  
convenientemente en cantidad equimolar con el ácido retinoi-  
20 co. Preferiblemente un equivalente tanto de la diimida co-  
mo del ácido retinoico se añade al esteroide en un disol-  
vente orgánico inerte y la mezcla de reacción se deja re-  
posar, con adición subsiguiente de porciones equimolares del  
ácido retinoico y de la carbodiimida hasta que el análisis  
25 de una muestra (por ejemplo por cromatografía de capa fina)

26.1.76

5

indique que la mayor parte del alcohol esteroide se ha convertido en su éster de retinoato. Esta reacción requiere generalmente un tiempo considerable, por ejemplo dos días o más. Se lleva a cabo preferiblemente en la oscuridad, bajo una atmósfera inerte (por ejemplo bajo nitrógeno) y aproximadamente a la temperatura ambiente. El disolvente orgánico inerte puede ser por ejemplo acetonitrilo, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o un éter tal como dioxano o especialmente tetrahidrofurano. El retinoato esteroide puede aislarse y purificarse convenientemente por extracción y cromatografía.

10

15

Otros agentes de deshidratación-esterificación que pueden emplearse incluyen etoxiacetileno en un disolvente inerte tal como acetato de etilo, 1-fenil-2-metilani-lino-acetileno en un disolvente inerte tal como cloroformo o una cantidad catalítica de eterato de trifluoruro de boro en un disolvente inerte tal como éter dietílico.

20

En el segundo de estos procedimientos, el derivado reactivo preferido es N-retinoilimidazol (preparado por ejemplo a partir de ácido retinoico y N,N'-carbonildiimidazol) en cantidades aproximadamente equimolares, excepto que deben emplearse cantidades dobles para la diesterificación en las posiciones 16 $\alpha$ ,21. Esta esterificación se lleva a cabo en presencia de una base tal como metóxido de sodio, sodamida o imidazolil-sodio y de un disolvente inerte tal

25

26.1.76

5

10

15

20

25

26.1.76

como éter anhídrido, especialmente un éter dialcohílico (por ejemplo éter dietílico), dioxano o más preferiblemente tetrahidrofurano. Esta esterificación se lleva a cabo preferiblemente en la oscuridad, bajo una atmósfera inerte (por ejemplo nitrógeno) y de modo conveniente a aproximadamente la temperatura ambiente. La terminación de la reacción, que puede determinarse por cromatografía de capa fina, requiere generalmente solo un tiempo pequeño, por ejemplo de 15 a 30 minutos. El retinoato esteroide puede aislarse y purificarse fácilmente con buenos rendimientos por métodos convencionales, generalmente cromatografía.

Cuando se emplea cloruro de retinoilo como derivado reactivo, la base es preferiblemente una amina terciaria orgánica que sirve como disolvente, por ejemplo piridina o trietilamina. Los retinoatos de N-hidroxiimidaz que pueden emplearse como derivados reactivos del ácido retinoico incluyen retinoato de N-hidroxi-ftalimida y retinoato de N-hidroxi-succinimida, que pueden prepararse por reacción del ácido retinoico con N-hidroxi-ftálida o N-hidroxi-succinimida en presencia de una carbodi-imida.

Un 16 $\alpha$ -monorretinoato de un 16 $\alpha$ ,21-diol puede prepararse si se desea por las etapas de diacilación en las posiciones 16 $\alpha$ ,21 con ácido retinoico o con su derivado reactivo como se ha descrito antes,

seguido por hidrólisis selectiva en la posición 21 con álcali suave, por ejemplo con bicarbonato de sodio en un disolvente orgánico inerte acuoso. Sin embargo, cuando se desea convertir solamente un grupo hidroxilo de un 16 $\alpha$ ,21-diol en un grupo retinoiloxi, se prefiere generalmente proteger el otro grupo hidroxilo y liberarle subsiguientemente.

Así, el grupo 21-hidroxilo puede protegerse por conversión en el 21-trifluoroacetato por reacción del 16 $\alpha$ ,21-diol esteroide con un equivalente de anhídrido trifluoroacético. El grupo 16 $\alpha$ -hidroxilo puede luego convertirse en retinoiloxi como se ha descrito antes. Finalmente, el grupo 21-hidroxilo puede liberarse por hidrólisis selectiva del 16 $\alpha$ -retinoato-21-trifluoroacetato por medio de la azida de sodio o benzoato de sodio, preferiblemente en un disolvente orgánico acuoso tal como metanol acuoso.

El grupo 16 $\alpha$ -hidroxilo se protege mejor por las etapas de acetilación del 16 $\alpha$ ,21-diol con un equivalente de anhídrido acético en piridina a 0°C para proporcionar el 21-monoacetato, e introducción de un grupo protector lábil a los ácidos y estable a los álcalis en el grupo 16 $\alpha$ -hidroxilo. El grupo 21-acetato puede hidrolizarse luego por un alcali suave, preferiblemente bicarbonato de sodio en metanol acuoso, y el grupo

21-hidroxi liberado puede luego esterificarse con ácido retinoico o con un derivado reactivo del mismo como se ha descrito antes. El grupo protector en la posición 16 puede luego separarse por hidrólisis ácida suave.

5

El grupo protector en la posición 16 $\alpha$  es preferiblemente un éter tri-alcohilo inferior-silílico, especialmente éter trimetilsilílico, o un grupo éter 2-tetrahidropiránílico. El grupo éter tri-alcohilo inferior-silílico puede introducirse por reacción del 21-monoacetato de 16 $\alpha$ ,21-diol con el correspondiente cloruro de tri-alcohilo inferior-sililo en piridina, mientras que el grupo éter 2-tetrahidropiránílico puede introducirse por reacción del 21-monoacetato de 16 $\alpha$ ,21-diol con dihidropirano y una cantidad catalítica de un ácido fuerte. En estas circunstancias, cualquier grupo 11 $\beta$ -hidroxi se protege de modo similar, pero se regenera con el grupo 16 $\alpha$ -hidroxi cuando el grupo éter protector se separa por hidrólisis con ácido diluido, preferiblemente con ácido clorhídrico diluido en metanol.

10

15

20

Un 17-monorretinoato de un 17 $\alpha$ ,21-diol se prepara mejor por las etapas de monoesterificación en la posición 21 con ácido retinoico en presencia de una agente de deshidratación o esterificación o con

25

26.1.76

un derivado reactivo del ácido retinoico como se ha descrito antes, seguido por migración del grupo retinoilo esterificante desde el grupo 21-hidroxi hasta el grupo 17 $\alpha$ -hidroxi, por tratamiento del 21-retinoato resultante con una base no hidroxílica en un medio aprótico anhidro y por protonación del producto con lo que se forma el 17-monorretinoato. Las condiciones generales para esta reacción están expuestas en la patente de EE.UU. nº 3.891.631. La base no hidroxílica es preferiblemente una base amídica de metal alcalino, un fenolato o un alcoholato o especialmente una base carbanionide de metal alcalino, por ejemplo un cuprato de litio-dialcoholo inferior, en particular cuprato de litio-dimetilo. El medio aprótico anhidro es preferiblemente un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano o éter dietílico. La reacción se efectúa deseablemente a temperatura reducida, de modo preferible a aproximadamente -40°C, en una atmósfera inerte (por ejemplo nitrógeno) y en la oscuridad. La protonación se efectúa preferiblemente por medio de una sal de amonio acuosa, por ejemplo cloruro de amonio. El 17 $\alpha$ -retinoato resultante se aísla convenientemente por extracción de la mezcla de reacción acuosa con un disolvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo acetato de etilo y

puede purificarse por cromatografía.

5 Los 17 $\alpha$ -retinoatos pueden prepararse también directamente por reacción del 17 $\alpha$ -ol con ácido retinoico o con un derivado reactivo del mismo en condiciones lo bastantes fuertes para acilar el grupo 17 $\alpha$ -hidroxi impedido estéricamente. así el 17 $\alpha$ -ol esteroide puede acilarse con ácido retinoico en presencia de anhídrido trifluoroacético y un catalizador ácido fuerte, preferiblemente ácido toluen-p-sulfónico, o  
10 con cloruro de retinoilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina y una amina terciaria, preferiblemente piridina. Las condiciones lo bastante vigorosas para acilar el grupo 17 $\alpha$ -hidroxilo acilarán también naturalmente cualesquiera grupos 11 $\beta$ -hidroxilo, 16 $\alpha$ -hidroxilo y/o 21-hidroxilo libres; por tanto, si están presentes estos grupos, deben protegerse y los grupos protectores deben eliminarse luego, después de la acilación en la posición 17 $\alpha$  (a menos que se desee preparar un 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dirretinoato o un 17 $\alpha$ ,21-dirretinoato, cuando puede dejarse sin protección el grupo 16 $\alpha$ -hidroxilo o 21-  
15 -hidroxilo).

20 El grupo protector es convenientemente un grupo éter silílico o éter 2-tetrahidropiránílico como se ha descrito antes para la protección del grupo 16 $\alpha$ -hidroxi cuando se ha de preparar un 21-monorretinoato  
25

de un 16 $\alpha$ ,21-diol. El grupo protector puede ser tam-  
bién un grupo éster nitrato, que puede introducirse  
por reacción del alcohol esteroide con nitrato de ace-  
tilo y puede separarse por reducción, preferiblemente  
5 con zinc y ácido acético. Otro grupo protector es el  
grupo trifluoroacético, que puede introducirse por  
esterificación del esteroide con anhídrido trifluoroacé-  
tico en piridina, y puede separarse por hidrólisis en  
condiciones moderadamente alcalinas, por ejemplo con  
10 bicarbonato de sodio metanólico acuoso.

Cualquier grupo 21-hidroxi libre que esté  
presente en el esteroide 17 $\alpha$ -ol de partida estará pro-  
tegido naturalmente por los grupos antes mencionados.  
Sin embargo, puesto que puede prepararse fácilmente un  
15 17 $\alpha$ -retinoato a partir de un 21-retinoato por migra-  
ción del grupo retinoilo desde la posición 21 a la  
posición 17 $\alpha$  (como se ha descrito antes), el proce-  
dimiento de acilación directa en la posición 17 $\alpha$  con  
ácido retinoico o con un derivado reactivo del mismo  
20 se emplea más convenientemente solo para aquellos es-  
teroides a los que les falta un grupo 21-hidroxilo.  
Después de introducción del grupo 17 $\alpha$ -retinoilo de  
esterificación, los grupos protectores se separan co-  
mo se ha descrito antes y el 17 $\alpha$ -retinoato resultante  
25 se purifica luego por métodos típicos, por ejemplo por

cromatografía.

5 Un  $17\alpha,21$ -diacilato en el que al menos un grupo acilo es retinoilo puede prepararse por introducción sucesiva de los dos grupos acilo. Así el primer grupo acilo puede introducirse en el grupo  $21$ -hidroxilo; luego o bien puede introducirse el segundo en el grupo  $17\alpha$ -hidroxilo (estando protegido cualquier grupo  $11\beta$ -hidroxi y/o  $16\alpha$ -hidroxi como se ha descrito antes), o el primer grupo acilo puede hacerse emigrar  
10 al grupo  $17\alpha$ -hidroxilo como se ha descrito antes, y luego el segundo puede introducirse en el grupo  $21$ -hidroxilo. Esta última alternativa tiene la ventaja de que no se necesita emplear grupos protectores. Puede emplearse cualquier alternativa para introducir  
15 dos grupos retinoilo o un grupo retinoilo y un grupo acilo diferente. El grupo acilo diferente puede introducirse en condiciones análogas a las descritas para el grupo retinoilo.

20 Puede prepararse también un  $17\alpha,21$ -dirretinoato por acilación simultánea en los grupos  $17\alpha$ -hidroxilo y  $21$ -hidroxilo. En estas circunstancias naturalmente, debe protegerse cualquier grupo  $11\beta$ -hidroxilo y/o  $16\alpha$ -hidroxilo como se ha descrito antes.

25 Los  $17\alpha$ -retinoatos de  $21$ -desoxi- $17\alpha$ -oles pueden prepararse bien por acilación directa del  $21$ -desoxi-

5 -17 $\alpha$ -oles como se ha descrito antes o por acilación en la posición 17 $\alpha$  de los 17 $\alpha$ ,21-dioles correspondientes (preferiblemente por acilación en la posición 21 seguida por migración del grupo retinoilo desde el grupo 21-hidroxilo hasta el grupo 17 $\alpha$ -hidroxilo) con eliminación subsiguiente del grupo 21-hidroxilo o su transformación en un átomo de flúor o cloro en la posición 21.

10 Así, el grupo 21-hidroxilo puede eliminarse por conversión del mismo en un éster 21-sulfonato, preferiblemente el 21-metano-sulfonato, por acilación con un cloruro de sulfonilo, preferiblemente con cloruro de metano-sulfonilo en piridina y conversión del 21-sulfonato en el 21-yoduro y eliminación del yoduro por reacción del 21-sulfonato con yoduro de sodio y ácido acético, preferiblemente en dimetilformamida. Alternativamente, el grupo 21-hidroxilo puede convertirse en un átomo de flúor o cloro en la posición 21 por conversión del mismo en un éster 21-sulfonato, preferiblemente, el 21-metanosulfonato, por acilación con un cloruro de sulfonilo, preferiblemente con cloruro de metanosulfonilo en piridina, y conversión del 21-sulfonato en el 21-cloruro o fluoruro por reacción con cloruro o fluoruro de litio respectivamente en dimetilformamida.

Los ésteres de retinoato, especialmente los ésteres de 21-retinoato, 17 $\alpha$ -retinoato, 16 $\alpha$ -retinoato, 16 $\alpha$ ,21-dirretinoato y 17 $\alpha$ ,21-dirretinoato de los esteroides anti-inflamatorios de la serie del pregnano (particularmente de los esteroides anti-inflamatorios que tienen un orden de actividad anti-inflamatoria aproximadamente como la presentada por la hidrocortisona) son compuestos nuevos que se ha encontrado que poseen actividad anti-acné sin actividad inflamatoria significativa como se pone de manifiesto por los ensayos en el ratón sin pelo variante rhino. Cuando se aplica tópicamente a la piel de dichos ratones que tienen lesiones similares al comedón, los retinoatos esteroides (por ejemplo, los todo-trans-retinoatos esteroides) de este invento reducen el tamaño y número de comedones, mientras que originan ventajosamente poca o ninguna irritación en la piel, tal como la que es causada por la aplicación tópica del ácido retinoico per se. Los retinoatos esteroides preferidos incluyen los 21-monorretinoatos, 17 $\alpha$ -monorretinoatos y 16 $\alpha$ -monorretinoatos y los 16 $\alpha$ ,21-dirretinoatos y 17 $\alpha$ ,21-dirretinoatos definidos por las fórmulas I y II anteriores. Los 21-todo-trans-retinoatos son especialmente preferidos.

26.1.76

Es verdaderamente sorprendente e inesperado que los nuevos retinoatos esteroides sean eficaces tópicamente para reducir el número de comedones mientras que no originan ventajosamente respuestas inflamatorias significativas de la piel; puesto que se ha descubierto además que, cuando el ácido todo-trans-retinoico y un esteroide que tenga actividad anti-inflamatorias (por ejemplo de un nivel tal como el presentado por la hidrocortisona o prednisolona) se aplican juntos tópicamente a la piel afectada por las lesiones similares al acné (por ejemplo, como en el ratón sin pelo variante rhino) en cantidades equivalentes moleculares a una cantidad dada del retinoato esteroide correspondiente (por ejemplo 21-todo-trans-retinoato de hidrocortisona), la aplicación del esteroide y el ácido todo-trans-retinoico combinados origina inflamación sustancial que algunas veces incluso es mayor que la producida por el ácido todo-trans-retinoico solo. Se ha descubierto también que las propiedades combinadas de la actividad anti-acné con pequeña respuesta inflamatoria no la presentan otros ésteres esteroides tal como los alcanosatos inferiores esteroides (por ejemplo 21-acetato de hidrocortisona) o ésteres esteroides de ácidos que tienen una lipofili-  
25

ésteres tales como 21-estearato de hidrocortisona. Por otra parte, los ésteres del ácido retinoico de alcoholes no esteroides que tienen la misma lipofili-  
5                    licidad que el 21-retinoato de hidrocortisona (por ejemplo retinoato de 2-feniletilo) fueron ineficaces cuando se aplicaron tópicamente a la piel afectada por lesiones similares al acné.

Las propiedades anti-acné de los retinoatos esteroides de este invento se demuestran por ensayos  
10                    en el ratón sin pelo variante rhino, un modelo de animal encontrado útil en la selección de drogas para propiedades comedonolíticas. En estos ensayos, una solución de un retinoato esteroide de este invento (por  
15                    ejemplo 21-todo-trans-retinoato de hidrocortisona) en un disolvente inerte (por ejemplo acetona) en concentraciones que varían desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 0,5%, generalmente aproximadamente 0,1% de concentración, se aplica tópicamente a la piel de un ratón sin pelo variante rhino una vez al día durante seis días.  
20

La zona del canal de pelo que contiene queratina (comedón), el número de células inflamatorias agudas y el espesor epidérmico se mide antes y después del tratamiento. Las zonas tratadas con una solución  
25                    de un retinoato esteroide de este invento se comparan

con zonas tratadas con disolvente solo, con zonas tratadas con una solución de ácido todo-trans-retinoico, con zonas tratadas con una solución del alcohol esteroide libre (por ejemplo hidrocortisona), y con zonas tratadas con ácido todo-trans-retinoico junto con un alcohol esteroide.

En dichos ensayos, los retinoatos esteroides de este invento redujeron significativamente tanto la zona del canal del cabello como la cantidad de queratina contenida en él, sin originar inflamación significativa cuando se comparó con zonas tratadas por disolvente solo; el ácido retinoico, bien solo o con el precursor de alcohol esteroide del retinoato esteroide en ensayo, redujo el tamaño del canal del cabello pero también originó un aumento significativo en las células inflamatorias presentes en la piel tratada; y el tratamiento con el alcohol esteroide solo no tuvo efecto significativo sobre el canal del cabello, generalmente aumentando ligeramente su tamaño.

Un compuesto preferido de este invento es 21-todo-trans-retinoato de hidrocortisona, que cuando se aplica tópicamente en una solución al 0,1% durante seis días, es tan eficaz en reducir los comedones como una solución de ácido todo-trans-retinoico al 0,02% aplicada durante el mismo período, sin causar ningún

efecto secundario inflamatorio significativo originado por las soluciones de ácido retinoico.

5 Por consiguiente el invento proporciona composiciones cosméticas para empleo en el tratamiento del acné y que comprende como ingrediente activo al menos un retinoato esteroide del presente invento junto con un vehículo cosméticamente aceptable. Tales composiciones pueden prepararse llevando un retinoato esteroide del presente invento a una forma adecuada para administración cosmética, por ejemplo mezclándole con un vehículo cosméticamente aceptable. El invento proporciona además un método de tratar acné que comprende administrar en una zona de la piel afectada por acné una cantidad eficaz de un retinoato esteroide del presente invento.

10

15

Así, una composición que comprende un retinoato esteroide (preferiblemente un todo-trans-retinoato esteroide) generalmente en concentraciones en el intervalo desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, preferiblemente desde aproximadamente 0,025% hasta aproximadamente 0,1%, junto con un vehículo cosméticamente aceptable no tóxico, se aplica una o dos veces diarias a la piel afectada por acné vulgaris generalmente por vía tópica (aunque puede emplearse inyecciones intralesionales en casos de acné grave)

20

25

hasta que ha mejorado el estado del acné. La aplicación tópica de los retinoatos esteroides pueden continuarse luego en intervalos menos frecuentes (por ejemplo una vez al día) para controlar la formación de comedones con el fin de evitar la vuelta a las condiciones de acné grave.

Los retinoatos esteroides se aplican convenientemente en un disolvente líquido, preferiblemente en un vehículo líquido miscible en agua, constituido por líquidos hidrófilos que tienen una elevada acción solvotante, por ejemplo una solución de un retinoato esteroide en alcohol etílico junto con polietilenglicol. En general, los retinoatos esteroides pueden aplicarse de cualquier forma tópica que incluyen cremas, lociones, soluciones, geles, suspensiones, aerosoles y ungüentos, que se preparan combinando el ingrediente activo, por ejemplo un retinoato esteroide como se ha definido por la fórmula I, con diluyentes y vehículos cosméticos convencionales.

Se prefieren composiciones tópicas que comprenden ésteres de todo-trans-retinoato esteroide, particularmente los definidos por la fórmula II antes mencionada en donde al menos uno de X y W es hidrógeno, siendo particularmente valiosas las composiciones que comprenden 21-todo-trans-retinoatos de hidrocortisona.

Las composiciones cosméticas del invento se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los ejemplos siguientes ilustran pero no limitan el invento. En los Ejemplos 1 a 16, el ácido retinoico empleado como reactivo es el ácido todo-  
5 -trans-retinoico y los ésteres de ácido retinoico preparados con él y nombrados en los Ejemplos 1 a 16 y en los Ejemplos de formulación I y II son los ésteres de todo-trans-retinoato. En los ejemplos siguientes,  
10 sustituyendo el ácido todo-trans-retinoico por una forma isómera del mismo, por ejemplo el ácido 11-cis-retinoico, el ácido 9-cis-retinoico, el ácido 13-cis-retinoico, el ácido retro-retinoico o el ácido 9,13-di-cis-retinoico, se obtiene el éster isómero correspondiente, por ejemplo el 11-cis-retinoato, 9-cis-retinoato, 13-cis-retinoato, retro-retinoato, o el 9,13-di-cis-retinoato respectivamente.  
15

Ejemplo 1

21-retinoatos de 9 $\alpha$ -fluoro-11-oxigenado-  
-16-metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-  
-diona

5 A. (I) A una solución de N-retinoilimidazol (350  
mg, 1 milimol) y 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona (392 mg, 1 milimol) en  
10 tetrahidrofurano anhidro (25 ml) bajo nitrógeno y en  
la oscuridad, se añade metóxido de sodio (28 mg, 0,5  
milimoles). Se agita a temperatura ambiente durante  
15 minutos y la mezcla de reacción se evapora a vacío.  
El residuo resultante se cromatografía sobre una co-  
luna de gel de sílice, eluyendo primero con éter de  
petróleo y luego con las mezclas de disolventes éter  
15 de petróleo/éter que contienen cantidades crecientes  
de éter y finalmente con éter. Se reúnen las fraccio-  
nes similares (según se han determinado por cromatogra-  
fía de capa fina) y se evaporan hasta un residuo que  
20 comprende 21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna  
dien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona.

Se purifica por recristalización en éter/éter  
de petróleo, se obtienen 230 mg; P. de F. 130-132°C;  
 $[\alpha]_D^{26} + 215^{\circ}$  (cloroformo); espectro de masa  $M^+ = 674$ ;  
25  $\lambda_{\text{metanol max}} 242 \text{ nm } (\xi = 20.000), 358 \text{ nm } (\xi = 33.000).$

(II) De forma similar se trata cada uno de

los compuestos siguientes con N-retinoilimidazol y metóxido de sodio en tetrahidrofurano bajo nitrógeno en la oscuridad:

- 5
- (1)  $9\alpha$ -fluoro- $16\alpha$ -metil-1,4-pregnadien- $17\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona
  - (2)  $9\alpha$ -fluoro- $16\beta$ -metil-1,4-pregnadien- $11\beta$ , $17\alpha$ ,21-triol-3,20-diona, y
  - (3)  $9\alpha$ -fluoro- $16\beta$ -metil-1,4-pregnadien- $17\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona.

10 Se aislan y purifican cada uno de los productos resultantes sustancialmente como se han descrito antes para obtener respectivamente,

- (1) 21-retinoato de  $9\alpha$ -fluoro- $16\alpha$ -metil-1,4-pregnadien- $17\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- 15 (2) 21-retinoato de  $9\alpha$ -fluoro- $16\beta$ -metil-1,4-pregnadien- $11\beta$ , $17\alpha$ ,21-triol-3,20-diona, y
- (3) 21-retinoato de  $9\alpha$ -fluoro- $16\beta$ -metil-1,4-pregnadien- $17\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona.

20 B. El compuesto del Ejemplo 1A.(I) puede también prepararse como sigue.

A una suspensión de  $9\alpha$ -fluoro- $16\alpha$ -metil-1,4-pregnadien- $11\beta$ , $17\alpha$ ,21-triol-3,20-diona (392 mg, 1 milimol) en cloruro de metileno (50 ml) bajo nitrógeno y en la oscuridad, se añaden ácido retinoico (300 mg, 1 milimol) y meto-p-toluensulfonato de 1-ciclohexil-3-(mor

26.1.76

folinoetil)-carbodiimida (424 mg, 1 milimol). Se agita a temperatura ambiente durante 17 horas y luego se añade un milimol más de ácido retinoico y un milimol más de la diimida y se continua agitando la mezcla de reacción durante 24 horas más. Se extrae la mezcla de reacción subsiguientemente con ácido clorhídrico al 2%, agua, bicarbonato de sodio acuoso al 5% y otra vez con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío. El residuo resultante se cromatografía sobre placas de capa gruesa de gel de sílice GF, desarrollándose con acetato de etilo/cloroforno (1:2). La banda de retinoato esteroide se separa de la placa de capa gruesa, se extrae con acetato de etilo, se filtra y evapora a vacío hasta obtener un residuo que comprende 21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona. Se purifica por recristalización en éter/éter de petróleo; se obtienen 128 mg, teniendo constantes físicas idénticas a las del compuesto preparado en el Ejemplo 1A. (I).

Ejemplo 2

21-retinoatos de 11-oxigenado-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona.

A. A una suspensión de 1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona (360 mg, 1 milimol) en acetonitrilo anhidro (50 ml) bajo nitrógeno y en la oscuridad, se

añaden meto-p-toluensulfonato de 1-ciclohexil-3-  
-(2-morfolinoetil)-carbodiimida (424 mg, 1 milimol)  
y ácido retinoico (300 mg, 1 milimol). La mezcla de  
reacción se agita durante 5 días añadiéndose duran-  
te dicho tiempo en tres intervalos porciones de 1  
milimol cada una de ácido retinoico y de la diimida.  
La mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico  
al 2% y se separa por filtración y el precipitado re-  
sultante se seca. El precipitado seco se enjuaga con  
una pequeña porción de acetato de etilo frío y se  
cromatografía sobre placas de capa gruesa de gel de  
sílice GF, desarrollándola con cloroformo/acetato  
de etilo (1:1). Se separa por raspado la banda de re-  
tinoato esteroide y se extrae con acetato de etilo. El  
extracto se evapora a vacío, hasta un residuo que com-  
prende 21-retinoato de 1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
-3,20-diona. Se purifica por recristalización en éter,  
se obtienen 138 mg, P. de F. 216-218°C;  $[\alpha]_D^{26} + 252^\circ$   
(cloroformo); espectro de masa  $M^+$  642;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$  242 nm  
( $\epsilon = 19.600$ ), 357 nm ( $\epsilon = 32.000$ ).

B. De forma similar se trata 1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,11,20-triona en acetonitrilo bajo nitrógeno en  
la oscuridad con ácido retinoico y meto-p-toluensulfonato  
de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)-carbodiimida obte-  
niéndose 21-retinoato de 1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20

26.1.76

-triona.

C. Alternativamente, los 21-retinoatos de este Ejemplo se preparan a partir de los compuestos 21-hidroxi esteroides correspondientes por tratamiento con N-reti  
5 noilimidazol y metóxido de sodio en tetrahidrofuranó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A. (I).

Ejemplo 3

21-retinoatos de 11-oxigenado-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,20-diona

10 A. (I). A una solución de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona (362 mg, 1 milimol) en cloruro de  
metileno (100 ml) se añaden ácido retinoico (300 mg, 1  
15 milimol) y meto-p-toluensulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-  
morfolinoetil)-carbodiimida (424 mg, 1 milimol). Se agi-  
ta bajo una atmósfera de nitrógeno en la oscuridad a  
temperatura ambiente durante 15 horas. Se añaden cua-  
tro porciones más de 1 milimol cada una de ácido  
20 retinoico y la diimida en intervalos de 24 horas, des-  
pués de las cuales no queda esteroide de partida se-  
gún se determina por cromatografía en capa fina. La  
mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora  
a vacío y el residuo resultante se cromatografía sobre  
25 placas de gel de sílice GF, desarrollándolas con ace-  
tato de etilo/éter de petróleo (1:1). Se separa la banda  
de retinoato esteroide y se extrae con acetato de etilo,

26.1.76

5 y los extractos de acetato de etilo se evaporan a vacío hasta obtener un residuo que comprende 21-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona. Se purifica por recristalización en éter isopropílico/éter de petróleo, se obtienen 276 mg; P. de F. 218-220°C;  $[\alpha]_D^{26} + 151,2^\circ$  (cloroformo); espectro de masa  $M^+ = 644$ ;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}} 242 \text{ nm}$  ( $\xi = 21.500$ ) y 357 ( $\xi = 42.600$ ).

10 (II) El compuesto de este ejemplo puede también prepararse tratando 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona con N-retinoilimidazol y metóxido de sodio en tetrahydrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno de la forma descrita en el ejemplo 1A.(I)

15 B. De forma similar a la descrita en el Ejemplo. 2A. se trata 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona con ácido retinoico y meto-p-toluensulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)-carbodiimida en cloruro de metileno en la oscuridad. Se aísla y purifica el producto resultante de forma similar a la descrita obteniéndose 21-retinoato de 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona.

20 Ejemplo 4

17-alcanoato inferior-21-retinoatos de 9 $\alpha$ -  
-fluoro-16-metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol,3,20-diona

25 A. 17-valerato-21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -  
-metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona

26.1.76

(I) A una solución de 17-valerato de 9 $\alpha$ -fluoro-  
-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona  
(1,59 g) en cloruro de metileno (250 ml) bajo una at-  
mósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se añaden  
5 meto-p-toluensulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)-  
-carbo $\beta$ imida (1,4 g) y ácido retinoico (1 g). La mez-  
cla de reacción se agita bajo una atmósfera de nitró-  
geno en la oscuridad durante 14 horas y luego se añaden 1,4  
g más de la diimida y 1 g de ácido retinoico. Se agita  
10 24 horas más en la oscuridad. La mezcla de reacción se  
extrae con ácido clorhídrico diluido (al 5%) y con agua.  
Se seca la solución de cloruro de metileno sobre sulfa-  
to de magnesio, se evapora a vacío y se cromatografía el  
residuo resultante sobre placas de capa gruesa de gel  
15 de sílice GF desarrollándolas con éter de petróleo/ace-  
tato de etilo (2:1). La banda de retinoato esteroide  
se separa por raspado y se extrae con acetato de etilo.  
Se evaporan a vacío los extractos reunidos de acetato  
de etilo hasta obtener un residuo que comprende 17-va-  
20 lerato-21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregna-  
dien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona. Se purifica por re-  
cristalización en éter isopropílico/hexano dando 1,1 g  
de 17-valerato-21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-  
-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona purificada; P.  
de F. 118-120°C;  $[\alpha]_D^{26} + 175,1^\circ$  (cloroformo); espectro

25  
26.1.76

de masas  $M^+$  758;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{metanol}}$  250 nm ( $\xi = 24.900$ ), 365  
( $\xi = 29.400$ ).

(II) De forma similar a la descrita en el Ejemplo  
4A. (I) se trata 17-valerato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-  
5 -pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona con ácido reti  
noico y meto-p-toluensulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-mor  
folinoetil)-carbodiimida en cloruro de metileno a tem-  
peratura ambiente y en la oscuridad bajo una atmósfera  
de nitrógeno. Se aísla y purifica el producto resultan-  
10 te de forma similar a la descrita obteniéndose 17-vale  
rato-21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona.

B. De forma similar a la descrita en el Ejemplo  
4A. (I) se trata cada uno de los esteroides siguientes  
15 con ácido retinoico y meto-p-toluensulfonato de 1-ciclo  
hexil-3-(2-morfolinoetil)-carbodiimida en cloruro de me  
tileno bajo una atmósfera de nitrógeno en la oscuridad:

(1) 17-propionato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregna  
dien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,

20 (2) 17-n-butirato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregna  
dien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,

(3) 17-propionato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-preg  
nadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona, y

(4) 17-n-butirato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna  
25 dien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona.

Se aísla y purifica cada uno de los productos resultantes de forma similar a la descrita en el Ejemplo 4A obteniéndose respectivamente,

- 5 (1) 17-propionato-21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (2) 17-n-butirato-21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (3) 17-propionato-21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona, y
- 10 (4) 17-n-butirato-21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona.

Ejemplo 5

15 17-retinoatos de 11-oxigenado-4-pregnen-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona y sus derivados 9 $\alpha$ -fluoro-16-metil-1-deshidro.

A. 17-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona

20 A una suspensión de yoduro cuproso (100 mg) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) en la oscuridad y bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C se añade una solución de metil-litio en éter (0,3 ml, 1,8 M). La mezcla se agita durante 15 minutos, disminuyendo luego la temperatura hasta -40°C y añadiendo una solución de 21-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona

25 (32 mg, 0,05 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro

(1 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 50 minutos en la oscuridad a  $-40^{\circ}\text{C}$  y bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se vierte en cloruro de amonio acuoso y se agita bien. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos reunidos de acetato de etilo con agua, y luego se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío hasta obtener un residuo que comprende 17-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona. Se purifica por cromatografía sobre placas preparativas de gel de sílice GF, desarrollándose con cloroformo/acetato de etilo (3:1). Se separa por raspado la banda de retinoato esteroide más polar y se extrae con acetato de etilo obteniéndose 22 mg de 17-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona; espectro de masa  $M^+$  = 644.

B. 17-retinoato de 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 5A se trata el 21-retinoato de 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona con yoduro cuproso y metil-litio en tetrahidrofurano anhidro y luego se aísla y purifica el producto resultante de la forma descrita obteniéndose 17-retinoato de 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona.

C. 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16-metil-1,4-pregna-dien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona

(I) A una suspensión de yoduro cuproso (560 mg) en tetrahidrofurano anhidro (5,6 ml) en la oscuridad y bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C se añade una solución de metil-litio en éter (1,7 ml, 1,8 M). La mezcla se agita a 0°C en la oscuridad y bajo una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos, se disminuye luego la temperatura a -40°C y se añade una solución de 21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona (190 mg) en tetrahidrofurano anhidro (5,6 ml). La mezcla resultante se agita a -40°C en la oscuridad y bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, luego se vierte en cloruro de amonio acuoso y se agita bien. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos reunidos con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío hasta obtener un residuo que comprende 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona. Se purifica por cromatografía sobre placas preparativas de gel de sílice GF, desarrollándose con cloroformo/acetato de etilo (3:1). Se separa la banda de retinoato esteroide más polar y se extrae con acetato de etilo. Los extractos reunidos se evaporan a vacío hasta obtener un residuo y éste se recristaliza en éter/éter de petróleo obteniéndose 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-

5

10

15

20

25

26.1.76

--pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona, se producen  
37 mg.

5 (II) De forma similar a la descrita en el ejemplo  
5C. (I) se trata 21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-  
-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona con yoduro  
cuproso y solución de metil-litio a -40°C bajo una  
atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad. Se aísla y  
purifica el producto resultante de forma similar a  
la descrita obteniéndose 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -  
10 -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona.

D. 17-retinoatos de 9 $\alpha$ -fluoro-16-metil-1,4-  
-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona

De forma similar a la descrita en el Ejemplo  
5C. (I) se trata 21-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-  
15 -1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona y 21-retinoato  
to de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,  
11,20-triona con yoduro cuproso y metil-litio en tetra  
hidrofurano en la oscuridad y bajo una atmósfera de  
nitrógeno a -40°C. Se aísla y purifica cada uno de los  
20 productos resultantes de forma similar a la descrita  
obteniéndose 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-  
-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona y 17-retinoato  
de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona, respectivamente.

25

Ejemplo 6

26.1.76

- 43 -

17,21-dirretinoatos de 11-oxigenado-4-  
-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona y

17,21-dirretinoatos de 11-oxigenado-16-  
-metil-9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,20-diona

5  
A. 17,21-dirretinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona

De forma similar a la descrita en el Ejem-  
plo 1A. (I), a una solución de N-retinoilimidazol  
10 (350 mg, 1 milimol) y 17-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,  
17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona (644 mg, 1 milimol) en tetra-  
hidrofurano anhidro bajo nitrógeno y en la oscuridad  
se añade metóxido de sodio (25 mg, 0,5 milimoles). Se  
15 agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, y  
luego la mezcla de reacción se evapora a vacío y se  
cromatografía el residuo resultante sobre una columna  
de gel de sílice, eluyendo primero con éter de petró-  
leo y luego con mezclas de disolventes de éter de  
petróleo/éter que contienen cantidades crecientes de  
20 éter y finalmente con éter. Se reúnen las fracciones  
similares (según se han determinado por cromatografía  
de capa fina) y se evaporan hasta obtener un residuo  
que comprende 17,21-dirretinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona, proporcionando 550 mg. Se purifica  
25 por recristalización en éter/éter de petróleo.

B. 17,21-dirretinoato de 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona.

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 6A se trata 17-retinoato de 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona con N-retinoilimidazol y metóxido de sodio bajo una atmósfera de nitrógeno en la oscuridad. Se aísla y purifica el producto resultante de forma similar a la descrita obteniéndose 17,21-dirretinoato de 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona.

C. 17,21-dirretinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona.

A una solución de N-retinoilimidazol (175 mg, 0,5 milimoles) y 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona (337 mg, 0,5 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) bajo nitrógeno en la oscuridad se añade metóxido de sodio (14 mg, 0,25 milimoles). Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla de reacción se evapora a vacío y se cromatografía el residuo resultante sobre una columna de gel de sílice, eluyendo primeramente con éter de petróleo, y luego con mezclas disolventes de éter de petróleo/éter que contienen cantidades crecientes de éter y finalmente con éter. Se reúnen las fracciones similares (según se han determinado por cromatografía de capa fina) y se evaporan

hasta obtener un residuo que comprende 17,21-dirretinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona, se obtienen 251 mg. Se purifica por recristalización en éter/éter de petróleo.

5 D. De forma similar a la descrita en el Ejemplo 6C. se trata cada uno de los siguientes compuestos con N-retinoilimidazol y metóxido de sodio en tetrahidrofurano anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno en la oscuridad:

- 10 (1) 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,  
(2) 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona, y  
15 (3) 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona.

Se aísla y purifica cada uno de los productos resultantes de forma similar a la descrita obteniéndose respectivamente,

- 20 (1) 17,21-dirretinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,  
(2) 17,21-dirretinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona, y  
(3) 17,21-dirretinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona.

25

Ejemplo 7

26.1.76

El 16-retinoato-21-acetato y los 16,21-  
-dirretinoatos de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona

5 A. 16-retinoato-21-acetato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-  
-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona.

10 A una solución de 21-acetato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-  
-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona (22,5 mg,  
0,05 milimoles) y N-retinoilimidazol (17,5 mg, 0,05 mi-  
limoles) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) bajo una  
15 atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad se añade me-  
tóxido de sodio (2,8 mg, 0,05 milimoles). La mezcla  
se agita en la oscuridad bajo nitrógeno durante 2 ho-  
ras, el disolvente se separa a vacío y el residuo re-  
sultante se cromatógrafía sobre placas preparativas  
de gel de sílice GF, desarrollándolas con cloroformo/  
/acetato de etilo (3:1). Se separa la banda de retino $\alpha$   
to esteroide de la placa y se extrae con acetato de  
etilo y la solución de acetato de etilo se evapora a  
20 vacío hasta obtener un residuo que comprende 16-reti-  
noato-21-acetato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ ,  
17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona. Se purifica esto por recrís-  
talización en éter. 17 mg (47%); M<sup>+</sup> 718;  $\lambda$  <sup>MeOH</sup> <sub>max</sub> 237 nm  
( $\xi$  = 20.500) y 357 ( $\xi$  = 32.000).

25 B. 16,21-dirretinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona

26.1.76

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 7A se trata la 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona (41 mg, 0,1 milimoles) y N-retinoilimidazol (70 mg, 0,2 milimoles) en tetrahi  
5 drofurano anhidro (5 ml) en la oscuridad bajo una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente con metóxido de sodio (5,6 mg, 0,1 milimoles). Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente en la oscuridad bajo una atmósfera de nitrógeno, el disolvente se evapora a vacío y se cromatografía el resi-  
10 duo resultante sobre placas preparativas de gel de sílice GF, desearrollándose con cloroformo/acetato de etilo (3:1). Se separa la banda de dirretinoato esteroide menos polar y se extrae con acetato de etilo.  
15 Los extractos de acetato de etilo reunidos se evaporan a vacío hasta obtener un residuo que comprende 16,21-dirretinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona.

Ejemplo 8

20 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona  
A. 11-trifluoroacetato de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona.

25 A una solución de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-

-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona (1 g) en piri-  
dina (5 ml) se añade anhídrido trifluoroacético (1 ml)  
y la mezcla de reacción se agita a -20°C durante 30  
minutos. La mezcla se vierte en ácido clorhídrico di-  
luido y se separa por filtración y se seca el precipitado  
5 resultante que comprende 11-trifluoro-acetato de 9 $\alpha$ -fluoro-  
-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , diol-3,20-  
-diona que puede emplearse sin purificación adicional  
en el ejemplo 8B.

10 B. 11-trifluoroacetato-17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-  
-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-  
-diona.

Se enfría una solución de 11-trifluoroacetato  
de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
15 -diol-3,20-diona (522 mg, 1 milimol) en benceno (20 ml)  
y anhídrido trifluoroacético (0,6 ml) a 0°C bajo una  
atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad, y se añaden  
ácido retinoico (300 mg, 1 milimol) y ácido p-toluen  
sulfónico (50 mg). La mezcla de reacción se agita  
20 mientras se deja calentar a la temperatura ambiente.  
Se agita a temperatura ambiente durante media hora  
más y luego se vierte en agua y se extrae con éter.  
Se lavan los extractos etéreos reunidos varias veces  
con bicarbonato de sodio acuoso, y luego con agua, se  
25 seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío

hasta obtener un residuo que comprende 11-trifluoroacetato-17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona que se purifica por cromatografía sobre placas de capa gruesa de gel de sílice GF.

5

C. 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona

Se disuelve el 11-trifluoroacetato-17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona preparado en el Ejemplo 8B en metanol (25 ml) y luego se añade benzoato de sodio (2,5 g) y se agita durante media hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evapora a vacío y se reparte el residuo resultante entre éter y agua. Se lava la capa etérea con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, el éter se evapora a vacío y se cromatografía el residuo resultante sobre placas de capa gruesa de gel de sílice GF, desarrollándose con acetato de etilo/cloroformo (1:2). La banda de retinoato esteroide se separa de las placas de capa gruesa, se extrae con acetato de etilo y se evapora a vacío hasta obtener un residuo que comprende 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona.

10

15

20

25

26.1.76

Ejemplo 9

- 50 -

Procedimiento para preparar 21-desoxi-17-  
-retinoatos a partir de 21-hidroxi-17-  
-retinoatos

5 A. 17-retinoato-21-metanosulfonato de 9 $\alpha$ -fluoro-  
-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona

Se enfría una solución de 17 retinoato de  
9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-  
-diona (674 mg, 1 milimol) en piridina (10 ml), a -20°C  
bajo una atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad, se  
10 añade cloruro de metanosulfonilo (redistilado) (0,6 ml)  
y la mezcla de reacción se deja reposar toda la noche  
a -20°C. La mezcla de reacción se vierte en ácido clor  
hídrico diluido, se separa por filtración el precipi-  
tado resultante, se lava con agua y se seca. Se purifi-  
15 ca por recristalización en éter obteniéndose 17-retinoa  
to-21-metanosulfonato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna  
dien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona.

B. 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-  
-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3, 20-diona

20 A una solución de 17-retinoato-21-metanosulfo  
nato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona (75,2 mg, 0,1 milimoles) en dimetil  
formamida (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y en  
la oscuridad se añade cloruro de litio (43 mg, 1 mili  
25 mol) y la mezcla de reacción se agita a 50°C durante 5

horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con éter. Se lavan los extractos etéreos reunidos con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío hasta obtener un residuo que comprende  
5 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona.

C. 17-retinoato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona

A una solución de 17-retinoato-21-metanosulfonato de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona (300 mg) en dimetilformamida (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad se añade ácido acético (5 ml) que contiene yoduro de sodio (300 mg). La mezcla de reacción se calienta en un  
10 baño de agua durante media hora, se enfría a continuación y se diluye con éter. La solución etérea se lava subsiguientemente con agua, bicarbonato de sodio acuoso y otra vez con agua. La solución etérea se evapora a vacío y se cromatografía el residuo resultante sobre placas de capa gruesa de gel de sílice GF, desarrollándose  
15 con acetato de etilo/cloroformo (1:2). Se separa la banda de retinoato esteroide de las placas de capa gruesa, se extrae con acetato de etilo y se evapora a vacío hasta obtener un residuo que comprende 17-retinoato de 9 $\alpha$ -  
20 fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,diol-3,20-diona.  
25

Ejemplo 10

17-retinoatos de 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-trihalo-16 $\alpha$ -  
-metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3, 20-diona

A. 17-retinoato de 9 $\alpha$ , 21-dicloro-11 $\beta$ -fluoro-  
-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3, 20-diona.

5

10

15

20

25

26.1.76

Se enfría una solución de 9 $\alpha$ , 21-dicloro-11 $\beta$ -  
-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3, 20-diona  
(428 mg, 1 milimol) en benceno (10 ml) y anhídrido  
trifluoroacético (0,6 ml) hasta 0°C bajo una atmósfe-  
ra de nitrógeno y en la oscuridad, y se añaden ácido  
retinoico (300 mg, 1 milimol) y ácido p-toluensulfóni-  
co (50 mg). La mezcla de reacción se agita durante me-  
dia hora más mientras se deja calentar hasta una tem-  
peratura templada. La mezcla de reacción se vierte en  
agua, se extrae con éter y se lavan los extractos eté-  
reos reunidos varias veces con bicarbonato de sodio  
acuoso y luego con agua. La fase etérea se seca sobre  
sulfato de magnesio y se evapora a vacío y cromatogra-  
fía el producto resultante sobre placas de capa grue-  
sa de gel de sílice GF, desarrollándose con acetato de  
etilo/cloroformo (1:2). Se separa la banda de retinoato  
esteroide de las placas de capa gruesa, se extrae con  
acetato de etilo y se evapora a vacío hasta obtener un  
residuo que comprende 17-retinoato de 9 $\alpha$ , 21-dicloro-  
-11 $\beta$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3, 20-diona.

B. 17-retinoato de 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-21-fluoro-  
-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona.

5 A una solución de 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-21-fluoro-  
16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona (856 mg,  
2 milimoles) en piridina (10 ml) bajo una atmósfera  
de nitrógeno y en la oscuridad se añaden cloruro de  
retinoilo (1,272 g, 4 milimoles) y 4-dimetilamino-  
piridina (50 mg). La mezcla de reacción se agita du-  
rante toda una noche a 50°C bajo una atmósfera de ni-  
10 trógeno y en la oscuridad, se vierte luego en ácido  
clorhídrico diluido y se extrae con éter. Los extrac-  
tos etéreos reunidos se lavan con agua, se secan sobre  
sulfato de magnesio, se evaporan a vacío y se cromato-  
grafía el residuo resultante sobre una columna de gel  
15 de sílice eluyendo primeramente con éter de petróleo  
y luego con mezclas disolventes de éter de petróleo/éter  
que contienen cantidades crecientes de éter y finalmente  
con éter. Se reúnen las fracciones similares de retinoa-  
to esteroide (según se ha determinado por cromatografía  
20 de capa fina) y se evaporan a vacío hasta obtener un re-  
siduo que comprende 17-retinoato de 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-21-  
-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona.

Ejemplo 11

Preparación de 17-retinoatos de 9 $\alpha$ -11 $\beta$ -dihalo-  
-21-desoxi-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona.

Se trata cada uno de las siguientes  $9\alpha, 11\beta$ -  
dihalo-21-desoxi-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-dionas  
bien con ácido retinoico, anhídrido trifluoroacético  
y ácido p-toluensulfónico en benceno sustancialmente  
5 como se ha escrito en el Ejemplo 10A o con cloruro  
de retinoilo y 4-dimetilamino-piridina en piridina  
sustancialmente como se ha descrito en el Ejemplo 10B:

- (1)  $9\alpha, 11\beta$ -dicloro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-  
-diona,
- 10 (2)  $9\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-  
-3,20-diona,
- (3)  $9\alpha, 11\beta$ -dicloro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-  
-diona,
- (4)  $9\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ -  
15 -ol-3,20-diona
- (5)  $9\alpha, 11\beta$ -dicloro-21-fluoro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -  
-ol-3,20-diona,
- (6)  $9\alpha$ -cloro-11 $\beta, 21$ -difluoro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -  
-ol-3,20-diona,
- 20 (7)  $9\alpha, 11\beta$ -dicloro-21-fluoro-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (8)  $9\alpha$ -cloro-11 $\beta, 21$ -difluoro-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (9)  $9\alpha, 11\beta, 21$ -tricloro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-  
25 -diona,

- (10) 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -fluoro-1,4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (11) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ -  
-ol-3,20-diona,
- 5 (12) 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-  
17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (13) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -  
-ol-3,20-diona,
- (14) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
10 -17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (15) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (16) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 15 (17) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-21-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna  
dien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (18) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna  
dien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (19) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-21-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-preg  
20 natrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (20) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-  
-pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (21) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 25 (22) 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna

- dien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (23) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregna  
trien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (24) 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-  
-pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 5 (25) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ -  
-ol-3,20-diona,
- (26) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 10 (27) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (28) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (29) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-21-fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregna  
15 dien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (30) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregna  
dien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (31) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-21-fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-  
-pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 20 (32) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-  
-pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (33) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-  
17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (34) 9 $\alpha$ ,21-dicloro-11-fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregna  
25 dien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,

- (35) 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-tricloro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregna  
trien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (36) 9 $\alpha$ , 21-dicloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-  
-pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 5 (37) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-1,4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (38) 6-fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (39) 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -tricloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-  
10 -17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (40) 6-fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-preg  
natrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (41) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregna  
dien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 15 (42) 6-fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-  
-pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-, 320-diona,
- (43) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-tricloro-1,4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (44) 6-fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-tricloro-1,4,6-pregnatrien-  
20 -17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (45) 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-tetracloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna  
dien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (46) 6-fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-tricloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-  
-pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 25 (47) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-tricloro-16 $\beta$ -metil-1,4-

- pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (48) 6-fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-tricloro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-
- pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (49) 6 $\alpha$ ,21-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-1,4-pregnadien-
- 5 -17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (50) 6,21-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-1,4,6-pregnatrien-
- 17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (51) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -tricloro-21-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-
- pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- 10 (52) 6,21-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-
- pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (53) 6 $\alpha$ ,21-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-1,4-
- pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (54) 6,21-difluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-
- 15 -pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona,
- (55) 6,9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -tricloro-21-fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-
- pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona, y
- (56) 6,9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -tricloro-21-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-
- pregnatrien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona.

20

Se aislan y purifican cada uno de los productos resultantes de forma similar a la descrita en el Ejemplo 10A o 10B obteniéndose el correspondiente éster 17-retinoato de cada uno de los compuestos de partida antes enumerados.

25

Ejemplo 12

26.1.76

Preparación de otros 17-retinoatos de 21-  
-desoxi-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona  
y sus derivados 1-deshidro, 6-deshidro y  
1,6-bisdeshidro.

5

A. 11-trifluoroacetatos de 21-desoxi-4-pregnen-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona

De forma similar a la descrita en el Ejem-  
plo 8A se trata cada una de las siguientes 21-desoxi-  
-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-dionas en piridina con  
anhídrido trifluoroacético:

10

(1) 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-  
-diona,

(2) 1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,

(3) 9 $\alpha$ ,21-difluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-  
-3,20-diona,

15

(4) 21-fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-  
-diona,

(5) 9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,

20

(6) 21-cloro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-  
-diona,

(7) 16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-  
diona,

25

(8) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,

- (9)  $16\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (10) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- 5 (11) 16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (12) 9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (13) 16 $\alpha$ -metil-21-fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- 10 (14) 16 $\alpha$ -metil-21-cloro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (15) 9 $\alpha$ -21-difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- 15 (16) 16 $\beta$ -metil-21-fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (17) 16 $\beta$ -metil-21-cloro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (18) 9 $\alpha$ ,21-difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- 20 (19) 16-metilen-21-fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (20) 16-metilen-21-cloro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- 25 (21) 9 $\alpha$ ,21-difluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -

- diol-3,20-diona,
- (22) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,
- 5 (23) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,
- (24) 6 $\alpha$ ,21-difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,
- (25) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,
- 10 (26) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,
- (27) 6 $\alpha$ ,21-difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,
- (28) 6 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
15 -diol-3,20-diona,
- (29) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (30) 6 $\alpha$ ,21-difluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- 20 (31) 6-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,
- (32) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (33) 6,21-difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
25 -11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,

- (34) 6-fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -  
-diol-3,20-diona,
- (35) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- 5 (36) 6,21-difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (37) 6-fluoro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -  
diol-3,20-diona,
- (38) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-  
10 -11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (39) 6,21-difluoro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona,
- (40) 2'-fenil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-ceto-  
-4,6-pregnadieno/ $\sqrt{3}$ ,2-c $\pi$ pirazol,
- 15 (41) 2'-fenil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-  
-20-ceto-4,6-pregnadieno/ $\sqrt{3}$ ,2-c $\pi$ pirazol,
- (42) 2'-fenil-9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-  
-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadieno/ $\sqrt{3}$ ,2-c $\pi$ pirazol,
- (43) 2'-fenil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\beta$ -metil-20-ceto-  
20 -4,6-pregnadieno/ $\sqrt{3}$ ,2-c $\pi$ pirazol,
- (44) 2'-fenil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\beta$ -metil-  
-20-ceto-4,6-pregnadieno/ $\sqrt{3}$ ,2-c $\pi$ pirazol,
- (45) 2'-fenil-9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-  
-16 $\beta$ -metil-20-ceto-4,6-pregnadieno/ $\sqrt{3}$ ,2-c $\pi$ pirazol,
- 25 (46) 2'-fenil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16-metilen-20-ceto-

-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,

(47) 2'-fenil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16-  
-metilen-20-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,

(48) 2'-fenil-9 $\alpha$ -fluoro-21-cloro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-  
-16-metilen-20-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,

(49) 2'-fenil-6,16 $\alpha$ -dimetil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dih  
droxi-20-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol

Se aislan y purifican cada uno de los pro-  
ductos resultantes de forma similar a la descrita en  
el Ejemplo 8A obteniéndose el éster del 11-trifluoroace-  
tato de cada uno de los compuestos de partida 11 $\beta$ -hidroxi  
antes enumerados.

B. 11-trifluoroacetato-17-retinoatos de 21-desoxi-  
-4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona

De forma similar a la descrita en el Ejemplo  
8B se trata cada uno de los 49 ésteres 11-trifluoroace-  
tato preparados en el Ejemplo 12A en benceno y anhídri-  
do trifluoroacético a 0°C bajo una atmósfera de nitró-  
geno y en la oscuridad con ácido retinoico y ácido  
p-toluensulfónico. Se aislan y purifican cada uno de  
los productos resultantes de forma similar a la des-  
crita en el Ejemplo 8B obteniéndose los correspondien-  
tes ésteres de 11-trifluoroacetato-17-retinoato de los  
49 compuestos de partida 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi enumerados  
en el Ejemplo 12A.

25  
26.1.76

C. 17-retinoatos de 21-desoxi-4-pregnen-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 8C, se trata cada uno de los ésteres 11 $\beta$ -trifluoroacetato-17 $\alpha$ -retinoato preparado en el Ejemplo 12B en metanol con benzoato de sodio a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se aislan y purifican cada uno de los productos resultantes de forma similar a la descrita en el Ejemplo 8C obteniéndose los ésteres 17-retinoato de cada uno de los 49 compuestos de partida 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona enumerados en el Ejemplo 12A anterior.

Ejemplo 13

Preparación de 21-retinoatos, 17 $\alpha$ -retinoatos y 17 $\alpha$ ,21-dirretinoatos de 4-pregnen-3,20-dionas y sus derivados 1-deshidro, 6-deshidro y 1,6-bisdeshidro.

A. 21-retinoatos de 4-pregnen-21-ol-3,20-diona y sus derivados 1-deshidro, 6-deshidro y 1,6-bisdeshidro

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1A. (I) se tratan cada una de las siguientes 4-pregnen-21-ol-3,20-dionas en tetrahidrofurano anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad con N-retinoilimidazol y metóxido de sodio y luego se aislan y purifican los productos resultantes obteniéndose los corres-

pondientes ésteres 21-retinoato de los 21-hidroxi-  
-esteroides siguientes:

- 5 (1) 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -21-triol-  
-3,20-diona,
- (2) 9 $\alpha$ -cloro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-  
-3,20-diona,
- (3) 9 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-  
-diona,
- 10 (4) 9 $\alpha$ -cloro-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-  
-diona,
- (5) 16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-  
-3,20-diona,
- (6) 9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3,20-diona,
- 15 (7) 16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-  
-3,20-diona,
- (8) 9 $\alpha$ -cloro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3,20-diona,
- (9) 16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-  
20 -3,20-diona,
- (10) 16-metilen-9 $\alpha$ -cloro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3,20-diona,
- (11) 9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3,20-diona,
- 25 (12) 16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-diona,

- (13) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- (14) 9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- 5 (15) 16 $\beta$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-  
-diona,
- (16) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona
- (17) 9 $\alpha$ -cloro-16 $\beta$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
10 -triol-3, 20-diona,
- (18) 16-metilen-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-  
-diona,
- (19) 9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- 15 (20) 9 $\alpha$ -cloro-16-metilen-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- (21) 6 $\alpha$ -fluoro-1, 4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-  
-3, 20-diona,
- (22) 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-1, 4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
20 -triol-3, 20-diona,
- (23) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-1, 4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- (24) 2-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-1, 4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- 25 (25) 2-cloro-6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-1, 4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ ,

26.1.76

- 21-triol-3,20-diona,
- (26) 2,9 $\alpha$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,  
17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (27) 6 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-  
5 -diona,
- (28) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
-3,20-diona,
- (29) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- 10 (30) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (31) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,  
21-triol-3,20-diona,
- (32) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,  
15 21-triol-3,20-diona,
- (33) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (34) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,  
21-triol-3,20-diona,
- 20 (35) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (36) 6 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (37) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,  
17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 25

- (38) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (39) 16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 5 (40) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (41) 9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (42) 16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 10 (43) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol,3,20-diona,
- (44) 9 $\alpha$ -cloro-16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 15 (45) 16-metilen-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (46) 9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (47) 9 $\alpha$ -cloro-16-metilen-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 20 (48) 6-fluoro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (49) 6,9 $\alpha$ -difluoro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 25 (50) 6-fluoro-9 $\alpha$ -cloro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-

- triol-3,20-diona,
- (51) 6-cloro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
-3,20-diona,
- (52) 6-cloro-9 $\alpha$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
5 -triol-3,20-diona,
- (53) 6,9 $\alpha$ -dicloro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (54) 6-metil-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
-3,20-diona,
- 10 (55) 6-metil-9 $\alpha$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (56) 6-metil-9 $\alpha$ -cloro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (57) 6-azido-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
15 -3,20-diona,
- (58) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (59) 6-azido-9 $\alpha$ -cloro-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- 20 (60) 6-fluoro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-  
-diona,
- (61) 6,9 $\alpha$ -difluoro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
-3,20-diona,
- (62) 6-fluoro-9 $\alpha$ -cloro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
25 -triol-3,20-diona,

- (63) 6-cloro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
-3,20-diona,
- (64) 6-cloro-9 $\alpha$ -fluoro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- 5 (65) 6,9 $\alpha$ -dicloro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
-3,20-diona,
- (66) 6-metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-  
-diona,
- (67) 6-metil-9 $\alpha$ -fluoro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
10 -triol-3,20-diona,
- (68) 6-metil-9 $\alpha$ -cloro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (69) 6-azido-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-  
-diona,
- 15 (70) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (71) 6-azido-9 $\alpha$ -cloro-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (72) 6-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
20 -triol-3,20-diona,
- (73) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona.
- (74) 6-fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 25 (75) 6-fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
26.1.76

- triol-3,20-diona,
- (76) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 5 (77) 6-fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (78) 6-fluoro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (79) 6,9 $\alpha$ -dicloro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 10 (80) 6-fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (81) 6-azido-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (82) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
15 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (83) 6-azido-9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (84) 6-azido-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- 20 (85) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (86) 6-azido-9 $\alpha$ -cloro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (87) 6-azido-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
25 -triol-3,20-diona,

- (88) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4,6-pregna  
trien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- 5 (89) 6-azido-9 $\alpha$ -cloro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (90) 6-fluoro-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- (91) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- 10 (92) 6-fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (93) 6-fluoro-16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
triol-, 320-diona,
- (94) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ ,  
15 21-triol-3, 20-diona,
- (95) 6-fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-  
-11 $\beta$ ; 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (96) 6-fluoro-16-metilen-4,6-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- 20 (97) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16-metilen-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,  
17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (98) 6-fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16-metilen-4,6-pregnadien-  
11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (99) 6-azido-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-triol-3, 20-diona,
- 25

- (100) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (101) 6-azido-9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-4,6-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 5 (102) 6-azido-16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (103) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (104) 6-azido-9 $\alpha$ -cloro-16 $\beta$ -metil-4,6-pregnadien-  
10 -11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (105) 6-azido-16-metilen-4,6-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-  
-triol-3,20-diona,
- (106) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-4,6-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- 15 (107) 6-azido-9 $\alpha$ -cloro-16-metilen-4,6-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (108) 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- (109) 9 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- 20 (110) 16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- (111) 16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- (112) 16-metilen-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
25 -triona,

- (113) 16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- (114) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,11,20-triona,
- 5 (115) 16 $\beta$ -metil-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- (116) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,11,20-triona,
- (117) 16-metilen-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
10 -triona,
- (118) 9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,11,20-triona,
- (119) 6 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- 15 (120) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- (121) 6 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (122) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- 20 (123) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,11,20-triona,
- (124) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-  
diol-3,11,20-triona,
- (125) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-  
25 -3,11,20-triona,

- (126) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (127) 6 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,11,20-triona,
- 5 (128) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (129) 1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (130) 9 $\alpha$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,11,20-triona,
- 10 (131) 4,6-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (132) 9 $\alpha$ -fluoro-4,6-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- (133) 16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,11,20-triona,
- 15 (134) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,11,20-triona,
- (135) 16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-  
-triona,
- (136) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-  
20 -diol-3,11,20-triona,
- (137) 16-metilen-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,11,20-triona,
- (138) 9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,11,20-triona,
- 25 (139) 6-fluoro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-

- triona,
- (140) 6,9 $\alpha$ -difluoro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- 5 (141) 6-cloro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (142) 6-cloro-9 $\alpha$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (143) 6-metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- 10 (144) 6-metil-9 $\alpha$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (145) 6-azido-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (146) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- 15 (147) 6-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (148) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- 20 (149) 6-fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (150) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (151) 6-fluoro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- 25

- (152) 6,9 $\alpha$ -difluoro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (153) 6-azido-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,11,20-triona,
- 5 (154) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (155) 6-azido-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,11,20-triona,
- (156) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4,6-pregnatrien-  
10 -17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- (157) 6-azido-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,11,20-triona,
- (158) 6-azido-9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4,6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-triona,
- 15 (159) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,20-diona,
- (160) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,20-diona,
- (161) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-1,4,6-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-  
20 -3,20-diona,
- (162) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-1,4,6-pregnatrien-17 $\alpha$ ,21-  
-diol-3,20-diona,
- (163) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona,
- (164) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-  
25 -diona,

- (165) 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-4, 5-pregnadien-17 $\alpha$ , 21-diol-  
-3, 20-diona,
- (166) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-4, 6-pregnadien-17 $\alpha$ , 21-  
-diol-3, 20-diona,
- 5 (167) 9 $\alpha$ -11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-1, 4-pregnadien-17 $\alpha$ , 21-  
-diol-3, 20-diona,
- (168) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1, 4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- (169) 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-1, 4, 6-pregnatrien-  
10 -17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- (170) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1, 4, 6-pregna  
trien-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- (171) 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-1, 4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- 15 (172) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1, 4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- (173) 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-1, 4, 6-pregnatrien-  
-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- (174) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1, 4, 6-pregnatrien-  
20 -17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- (175) 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metilen-1, 4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- (176) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16-metilen-1, 4-pregnadien-  
-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona,
- 25 (177) 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16-metilen-1, 4, 6-pregnatrien-

- 17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona
- (178) 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -fluoro-16-metilen-1,4,6-pregn $\alpha$   
trien-17,21-diol-3,20-diona,
- (179) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-1,4-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-  
5 -diol-3,20-diona,
- (180) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,20-diona,
- (181) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna  
dien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona,
- 10 (182) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregna  
dien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona,
- (183) 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-6 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregna  
dien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona,
- (184) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-  
15 -17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona,
- (185) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16 $\beta$ -metil-4-pregnen-  
-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona,
- (186) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dicloro-16-metilen-4-pregnen-  
-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona,
- 20 (187) 1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- (188) 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-  
-diona,
- (189) 4-pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- (190) 9 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- 25 (191) 16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,

- (192) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-  
-diol-3,20-diona,
- (193) 16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-  
-diona,
- 5 (194) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-  
-diol-3,20-diona,
- (195) 16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-  
-diona,
- (196) 9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-  
10 -diol-3,20-diona,
- (197) 16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- (198) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-  
-3,20-diona,
- (199) 16 $\beta$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- 15 (200) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-  
-3,20-diona,
- (201) 16-metilen-4-pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- (202) 9 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-4-pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-  
-3,20-diona,
- 20 (203) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-  
-diol-3,20-diona,
- (204) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,  
21-diol-3,20-diona,
- (205) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-  
25 -diol-3,20-diona,

- (206) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11,21-diol-3,20-diona,
- (207) 6 $\alpha$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- 5 (208) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- (209) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- (210) 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- 10 (211) 1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona,
- (212) 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona,
- 15 (213) 4-pregnen-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona,
- (214) 9 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona,
- (215) 16-acetato de 1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona,
- 20 (216) 16-acetato de 9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona,
- (217) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioksi-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- (218) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropilidendioksi-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-diona,
- 25

- (219) 6 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona,
- (220) 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona,
- 5 (221) 16-acetato de 6 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona,
- (222) 16-acetato de 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3,20-diona,
- (223) 6 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioksi-1,4-10  
-pregnadien-11 $\beta$ , 21-diol-3,20-diona,
- (224) 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropilidendioksi-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 21-diol-3,20-diona,
- (225) 6 $\beta$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-diona,
- 15 (226) 6 $\beta$ , 9 $\alpha$ -difluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-diona,
- (227) 6 $\beta$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-diona,
- (228) 6 $\beta$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-diona
- 20 (229) 6 $\beta$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-diona,
- (230) 6 $\beta$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3,20-diona,
- 25 (231) 6 $\beta$ -fluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-

- triol-3,20-diona,
- (232) 6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16-metilen-1,4-pregnadien-  
-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,
- (233) 2'-fenil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-20-ceto-4,6-  
5 -pregnadieno/3,2-cpirazol,
- (234) 2'-fenil-6-azido-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-20-  
-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- (235) 2'-fenil-6-metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-20-  
-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- 10 (236) 2'-fenil-6-fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-20-  
-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- (237) 2'-fenil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-20-  
-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- (238) 2'-fenil-6-azido-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16-  
15 -metil-20-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- (239) 2'-fenil-6-metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -  
-metil-20-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- (240) 2'-fenil-6-fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -  
-metil-20-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- 20 (241) 2'-fenil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -21-trihidroxi-16 $\beta$ -metil-20-  
-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- (242) 2'-fenil-6-azido-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\beta$ -  
-metil-20-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,
- (243) 2'-fenil-6-metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\beta$ -  
25 -metil-20-ceto-4,6-pregnadieno/3,2-cpirazol,

- (244) 2'-fenil-6-fluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-  
-16 $\beta$ -metil-20-ceto-4, 6-pregnadieno/3, 2-c/7pirazol,
- (245) 6-fluoro-16 $\alpha$ -metil-1, 4, 6-pregnatrien-11 $\beta$ ,  
21-diol-3, 20-diona,
- 5 (246) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ -cloro-16 $\alpha$ -metil-1, 4-pregnadion-  
-11 $\beta$ , 21-diol-3, 20-diona,
- (247) 6 $\alpha$ -fluoro-9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -dicloro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropili  
dendioxi-1, 4-pregnadien-21-ol-3, 20-diona,
- (248) 6, 16-dimetil-1, 4, 6, 15-pregnate traen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
10 -triol-3, 20-diona,
- (249) 17-propionato de 16 $\beta$ -metil-1, 4, 8-pregnatrien-  
-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (250) 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-3, 11-diceto-1, 4-  
-pregnadieno/17 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -d/oxazolina,
- 15 (251) 3-( $\beta$ -cloroetoxi)-6-formil-9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -  
-isopropilidendioxi-3, 5-pregnadien-11 $\beta$ , 21-diol-20-ona,
- (252) 2 $\alpha$ -metil-6-fluoro-4, 6-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-  
-tetrol-3, 20-diona
- (253) 2 $\alpha$ -metil-6, 9 $\alpha$ -difluoro-4, 6-pregnadien-11 $\beta$ , 16 $\alpha$   
20 17 $\alpha$ , 21-tetrol-3, 20-diona,
- (254) 17 $\alpha$ -cloro-1, 4-pregnadien-11 $\beta$ , 21-diol-3, 20-  
-diona,
- (255) 6 $\alpha$ -metil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-  
-diona,
- 25 (256) 6 $\alpha$ -metil-1, 4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-

- diona,
- (257) 6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (258) 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ -dimetil-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- 5 (259) 6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (260) 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ -dimetil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- 10 (261) 6 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (262) 6 $\alpha$ -metil-9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (263) 6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-9 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- 15 (264) 6 $\alpha$ , 15 $\beta$ -dimetil-9 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona,
- (265) 6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona, y
- 20 (266) 6 $\alpha$ , 16 $\beta$ -dimetil-9 $\alpha$ -fluoro-1,4-pregnadien-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-triol-3, 20-diona.

B. 17-retinoatos de 4-pregnen-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 5A se tratan cada uno de los 21-retinoatos de 4-pregnen-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 20-diona preparados en el Ejemplo 13A (es

decir los 21-retinoatos de los compuestos de partida  
1-186, 211-216, 219-222, 225-244, 248 y 255-266)  
con yoduro cuproso y metil-litio en tetrahidrofurano  
anhidro y se aislan y purifican los productos resul-  
tantes sustancialmente como se ha descrito obteniéndose  
se los 17-retinoatos de las 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-  
-dionas numeradas 1-186, 211-216, 219-222, 225-244,  
248 y 255-266.

C. 17,21-dirretinoato de 4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-  
-3,20-diona.

De forma similar a la descrita en el Ejem-  
plo 6A se tratan cada uno de los 17-retinoatos de 4-  
-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona preparados como se ha,  
descrito en el Ejemplo 13B con N-retinoilimidazol y  
metóxido de sodio bajo una atmósfera de nitrógeno y  
en la oscuridad. Se aislan y purifican cada uno de los  
productos resultantes sustancialmente como se ha des-  
crito obteniéndose los 17,21-dirretinoatos de las  
4-pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-dionas numeradas 1-186,  
211-216, 219-222, 225-244, 248 y 255-266.

Ejemplo 14

21-9,10-cis-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,  
21-triol-3,20-diona y sus 1-deshidro análogos

De forma similar a la descrita en el Ejemplo  
1A (I) se tratan cada una de las 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-

-triol-3,20-diona y 1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-  
-3,20-diona en tetrahidrofurano anhidro bajo nitró-  
geno y en la oscuridad con N-(9,10-cis-retinoil)imidaz  
zol y metóxido de sodio. Se aislan y purifican los pro-  
5 ductos resultantes de forma similar a la descrita en  
el Ejemplo 1A. (I) obteniéndose 21-9,10-cis-retinoato  
de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona y 21-9,10-cis-  
retinoato de 1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona,  
respectivamente.

10

#### Ejemplo 15

17-retinoato de 21-desoxi-21-cloro-prednisolona

A. 11-nitrato de 21-desoxi-21-cloro-prednisolona

La 21-desoxi-21-cloro-prednisolona (2g) se  
añadió a una solución enfriada con hielo y agitada de  
nitrato de acetilo preparada a partir de ácido acético  
15 (20 ml), anhídrido acético (16 ml) y ácido nítrico fumante  
(4 ml) a 0°C. Después de 2 horas a 0°C, la solución  
se vertió sobre hielo/agua y el sólido amarillo pálido  
se separó por filtración y se purificó por cromatogra-  
fía sobre silicato de magnesio activado ("Florisil").

20

B. 11-nitrato-17-retinoato de 21-desoxi-21-cloro-  
-prednisolona

Este compuesto se preparó por reacción del com-  
puesto de la etapa A con ácido retinoico, anhídrido tri-  
25 fluoroacético y ácido p-toluensulfónico en benceno por el

26.1.76

método del Ejemplo 8B.

C. 17-retinoato de 21-desoxi-21-cloro-prednisolona.

Una solución de 11-nitrato-17-retinoato de 21-  
-desoxi-21-cloro-prednisolona (0,5 g) en ácido acético  
5 glacial (40 ml) se agitó con polvo de zinc (4 g) duran-  
te 5 minutos y a temperatura ambiente. El polvo de zinc  
se separó luego por filtración y el filtrado se concen-  
tró a temperatura ambiente y a presión reducida hasta  
un volumen pequeño y se diluyó con agua. El compuesto  
10 del epígrafe se extrajo con éter y después de evapora-  
ción hasta sequedad se purificó por cromatografía sobre  
placas de capa gruesa de gel de sílice GF.

Ejemplo 16

17-retinoato-21-acetato de triamcinolona

15 A. 21-acetato-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ -bis-trimetil-sililéter  
de triamcinolona

Una solución de 21-acetato de triamcinolona  
(1 g) en piridina (4 ml) se trató con cloruro de trime-  
tilsililo (1 g; exceso del 100 %) a temperatura ambien-  
20 te durante toda la noche. La mezcla de reacción se di-  
luyó luego con cloruro de metileno y se lavó con solu-  
ción de nitrato de cobre. La evaporación del cloruro de  
metileno proporcionó el 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ -diéter deseado que pue-  
de emplearse en la parte B sin purificación adicional.

25 B. 17-retinoato-21-acetato-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ -bis-trimetilsilil-

-éter de triamcinolona

Este compuesto se preparó por reacción del compuesto de la etapa A con ácido retinoico, anhídrido trifluoroacético y ácido p-toluensulfónico en benceno por el método del Ejemplo 8B.

C. 17-retinoato-21-acetato de triamcinolona

Una solución de 17-retinoato-21-acetato-11 $\beta$ , 16 $\alpha$ -bis-trimetilsilil-éter de triamcinolona (0,5 g) en metanol (25 ml) y HCl acuoso 2N (5 ml) se dejó reposar durante 1 hora. El disolvente se separó luego a vacío y el residuo se recogió en éter. La solución etérea se lavó con agua, se secó y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía sobre placas de capa gruesa de gel de sílice GF, se eluyó y se recristalizó.

EJEMPLO I DE FORMULACION

COMPOSICIONES COSMETICAS TOPICAS  
DE LOS RETINOATOS ESTEROIDES

20	A.	<u>Cremas</u>	
	(1)	21-retinoato de hidrocortisona (0,1%) <u>(21-retinoato de 4-pregnen-11<math>\beta</math>, 17<math>\alpha</math>-21-triol- -3,20-diona)</u>	
25		21-retinoato de hidrocortisona	<u>mg/g</u> 1,0

	Vaselina blanca, USP*	150,0
	Aceite mineral, USP	60,0
	Alcohol cetosteárico	72,0
	Cetomacrogol 1000	22,5
5	4-cloro- <u>m</u> -cresol	1,0
	Agua purificada USP para obtener	1,0 g

(2) 21-retinoato de dexametasona (0,25%).

10	<u>(21-retinoato de 9<math>\alpha</math>-fluoro-16<math>\alpha</math>-metil-1,4-</u> <u>-pregnadien-11<math>\beta</math>, 17<math>\alpha</math>, 21-triol-3, 20-diona)</u>	
	21-retinoato de dexametasona	$\frac{mE}{g}$ 2,5
	Alcohol estearílico USP	90,0
	Vaselina blanca USP	10,0
	Propilenglicol USP	50,0
15	Laurilsulfato de sodio USP	10,0
	4-cloro- <u>m</u> -cresol	1,0
	Agua purificada USP para obtener	1,0 g

(3) 17-valerato-21-retinoato-de betametasona (0,5%).

20	<u>(17-valerato-21-retinoato de 9<math>\alpha</math>-fluoro-16<math>\beta</math>-</u> <u>-metil-1,4-pregnadien-11<math>\beta</math>, 17<math>\alpha</math>, 21-triol-3, 20-</u> <u>-diona)</u>	
	17-valerato-21-retinoato de betametasona	$\frac{mg}{g}$ 5,0
25	Monoestearato de sorbitán	20,0

	Polisorbato 60	15,0
	Espernaceti USP	30,0
	Alcohol cetostearílico	100,0
	2-octil-dodecanol	100,0
5	Alcohol bencílico	10,0
	Agua purificada USP para obtener	1,0 g

B. Ungüentos

	(1)	<u>21-retinoato de hidrocortisona (0,25%)</u>	
10			<u>mg/g</u>
		21-retinoato de hidrocortisona	2,5
		Aceite mineral USP	50,0
		Propilenglicol USP	50,0
		Vaselina USP para obtener	1,0 g
15			
	(2)	<u>21-retinoato de hidrocortisona (0,025%)</u>	
			<u>mg/g</u>
		21-retinoato de hidrocortisona	0,25
		Polietilenglicol 400 USP	50,0
20		Polietilenglicol 4.000 USP para obtener	1,0 g
	(3)	<u>21-retinoato de betametasona (0,25%)</u>	
		<u>(21-retinoato de 9<math>\alpha</math>-fluoro-16<math>\beta</math>-metil-1,4-</u>	
		<u>-pregnadien-11<math>\beta</math>, 17<math>\alpha</math>, 21-triol-3, 20-diona)</u>	

25  
26.1.76

			<u>mg/g</u>
		21-retinoato de betametasona	2,5
		Lanolina hidrogenada.	100,0
		Aceite mineral USP	100,0
5		Propilenglicol USP	50,0
		Vaselina USP para obtener	1,0 g
	<b>C.</b>	<u>Soluciones</u>	
	(1)	<u>21-retinoato de hidrocortisona (0,1%).</u>	
10			<u>mg/ml</u>
		21-retinoato de hidrocortisona	1,0
		Alcohol USP	50,0
		Propilenglicol USP para obtener	1,0 g
	(2)	<u>21-retinoato de dexametasona (0,5%).</u>	
15			<u>mg/g</u>
		21-retinoato de dexametasona	5,0
		Polietilenglicol 400, USP para obtener	1,0 g
	(3)	<u>21-retinoato de prednisolona (0,25%).</u>	
20		<u>(21-retinoato de 1,4-pregnadien-11<math>\beta</math>,17<math>\alpha</math>,</u>	
		<u>21-triol-3,20-diona)</u>	
			<u>mg/ml</u>
		21-retinoato de prednisolona	2,5
		Alcohol isopropílico NF	700,0
25		Agua purificada USP para obtener	1,0 ml
26.1.76			

	D.	<u>Lociones</u>	
	(1)	<u>21-retinoato de hidrocortisona (0,1%)</u>	<u>mg/g</u>
		21-retinoato de hidrocortisona	1,0
5		Alcohol isopropílico NF	500,0
		Carbopol 934	3,0
		Hidróxido de sodio USP c.s.	
		Agua purificada para obtener	1,0 g
	E.	<u>Geles</u>	
10	(1)	<u>17-valerato-21-retinoato de betametasona (0,25%)</u>	<u>mg/g</u>
		17-valerato-21-retinoato de betametasona	2,5
		Alcohol USP	600,0
15		Carbopol 940	1,0
		Monoisopropanolamina	0,1
		Agua purificada USP para obtener	1,0 g
	(2)	<u>21-retinoato de hidrocortisona (0,025%)</u>	<u>mg/g</u>
20		21-retinoato de hidrocortisona	0,25
		Alcohol USP	150,0
		Carbopol 940	30,0
		Propilenglicol USP	150,0
25		Diisopropanolamina	suficiente
		Agua purificada USP para obtener	1,0 g

EJEMPLO II DE FORMULACION

COMPOSICIONES COSMETICAS INTRALESIONALES DE  
LOS RETINOATOS ESTEROIDES

A.	<u>21-retinoato de hidrocortisona (0,1% a 0,5%)</u>	<u>mg/ml</u>
5	(1) 21-retinoato de hidrocortisona (precipitado estéril)	1,0-5,0
	Fosfato de sodio monobásico	6,0
	Fosfato de sodio dibásico anhidro	0,5
10	Polisorbato 80, USP	0,1
	Alcohol bencílico, R	9,0
	Cloruro de sodio, USP	2,5
	p-hidroxibenzoato de metilo, USP	1,3
	p-hidroxibenzoato de propilo, USP	0,2
15	Carboximetilcelulosa de sodio, USP	3,0
	Edetato de disodio, USP	0,1
	Agua para inyección, USP c.s.	1,0 ml
	(2)	<u>mg/ml</u>
20	21-retinoato de hidrocortisona (precipitado estéril)	1,0-5,0
	Polisorbato 80 USP	1,0
	Alcohol bencílico, R	9,0
	Trietanolamina al 98% USP	7,6
25	Sorbitol al 70% USP	0,5 ml
	Acido clorhídrico al 37%	0,0035 ml
	Agua para inyección c.s.	1,0 ml

	B.	<u>21-retinoato de prednisolona (0,1% a 0,5%)</u>	<u>mg/ml</u>
		21-retinoato de prednisolona (precipitado estéril)	1,0-5,0
5		Fosfato de sodio monobásico	6,0
		Fosfato de sodio dibásico anhidro	0,5
		Polisorbato 80, USP	0,1
		Alcohol bencílico, R	9,0
		Cloruro de sodio, USP	2,5
10		<u>p</u> -hidroxibenzoato de metilo, USP	1,3
		<u>p</u> -hidroxibenzoato de propilo, USP	0,2
		Carboximetilcelulosa de sodio, USP	3,0
		Edetato de disodio, USP	0,1
		Agua para inyección, USP c.s.	1,0 ml
15			
	C.	<u>21-retinoato de dexametasona (0,25% a 0,5%)</u>	<u>mg/ml</u>
		21-retinoato de dexametasona (precipitado estéril)	2,5-5,0
20		Fosfato de sodio monobásico	6,0
		Fosfato de sodio dibásico anhidro	0,5
		Polisorbato 80, USP	0,5
		Alcohol bencílico, R	9,0
		<u>p</u> -hidroxibenzoato de metilo, USP	1,3
25		<u>p</u> -hidroxibenzoato de propilo, USP	0,2
26.1.76			

Cloruro de sodio, USP	2,5
Carboximetilcelulosa de sodio, USP	3,0
Edetato de disodio, USP	0,1
Agua para inyección, USP c.s. para	1,0 ml

5

D. 17-valerato-21-retinoato de betameta-  
sona (0,25% a 0,5%)

	<u>mg/ml</u>
17-valerato-21-retinoato de betametasona (precipitado estéril)	2,5-5,0
10 Fosfato de sodio monobásico	6,0
Fosfato de sodio dibásico anhidro	0,5
Polisorbato 80, USP	0,1
Alcohol bencílico, R.	9,0
15 Cloruro de sodio USP	2,5
p-hidroxibenzoato de metilo, USP	1,3
p-hidroxibenzoato de propilo, USP	0,2
Carboximetilcelulosa de sodio, USP	3,0
Edetato de disodio, USP	0,1
20 Agua para inyección, USP. c.s. para	1,0 ml

USP = Farmacopea de EE.UU.

25

26.1.76

IAG/

## REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de un 16  $\alpha$  -retinoato, un 17 $\alpha$  -retinoato y/o un 21-retinoato de un esteroide anti-inflamatorio de la serie del pregnano que tiene un grupo hidroxilo en al menos una de las posiciones 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$  y 21, que comprende hacer reaccionar un esteroide anti-inflamatorio de la serie del pregnano, que tiene un grupo hidroxilo en al menos 15 una de las posiciones 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$  y 21, con ácido retinoico en presencia de un agente deshidratante o esterificante o con un derivado reactivo del ácido retinoico, y después, si se desea, proceder a la migración del grupo retinoilo esterificante de un sustituyente hidroxilo del 20 núcleo esteroide a otro, o a la hidrólisis selectiva de un grupo éster en la posición 21 en un 16  $\alpha$  -retinoato o en un 17 $\alpha$  -retinoato o en la posición 16 $\alpha$  en un 17 $\alpha$  -retinoato, o a la separación de un grupo éter o éster protector del grupo 11 $\beta$  -hidroxilo, 16 $\alpha$  -hidroxilo y/o 21-hidroxilo, o a la acilación de un grupo 16 $\alpha$  -hidroxilo, 17 $\alpha$  -hidroxilo o 21-hidroxilo libre.

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se prepara un 16 $\alpha$ -monorretinoato o un 21-monorretinoato o un 16 $\alpha$ ,21-dirretinoato por reacción del 16  $\alpha$ -ol o 21-ol o 16 $\alpha$ ,21-diol con ácido retinoico en presencia de un disolvente inerte y una carbodi-imida, una  $\alpha$ -alquilamina, un alcóxiacetileno o trifluoruro de boro.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se prepara un 16 $\alpha$ -monorretinoato o un 21-monorretinoato o un 16 $\alpha$ ,21-dirretinoato por reacción del correspondiente 16 $\alpha$ -ol o 21-ol o 16,21-diol con ácido retinoico en presencia de un disolvente inerte y dicitclohexilcarbodi-imida o meto-p-toluensulfonato de 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)-carbodi-imida.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se prepara un 16 $\alpha$ -monorretinoato o 21-monorretinoato o un 16 $\alpha$ ,21-dirretinoato por reacción del correspondiente 16 $\alpha$ -ol o 21-ol o 16 $\alpha$ ,21-diol con ácido retinoico en presencia de un disolvente inerte y etoxiacetileno o eterato de trifluoruro de boro.

5<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se prepara un 16 $\alpha$ -monorretinoato o 21-monorretinoato o un 16 $\alpha$ ,21-dirretinoato por reacción del correspondiente 16 $\alpha$ -ol o 21-ol o 16 $\alpha$ ,21-diol con cloruro de retinoilo en presencia de una base, con N-re-

tinoilimidazol en presencia de una base o con un retinoato de una N-hidroxi-inida de un ácido dicarboxílico.

5 6<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 5<sup>a</sup>, en el que el 16 $\alpha$ -ol o 21-ol o 16 $\alpha$ ,21-diol se hace reaccionar con cloruro de retinoilo en piridina, con N-retinoilimidazol en presencia de un disolvente inerte y de metóxido de sodio, sodamida o imidazolil-sodio, o con retinoato de N-hidroxi-ftalimida o retinoato de N-hidroxi-succinimida en presencia de un disolvente orgánico inerte.

10

7<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup>, en el que se prepara un 16 $\alpha$ -monorretinoato de un 16 $\alpha$ ,21-diol por hidrólisis selectiva con un álcali suave en la posición 21 de un 16 $\alpha$ ,21-dirretinoato o de un 16 $\alpha$ -retinoato que tiene un grupo esterificante diferente en la posición 21.

15

8<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 7<sup>a</sup>, en el que se hidroliza selectivamente un 16 $\alpha$ ,21-dirretinoato para obtener un 16 $\alpha$ -monorretinoato por medio de bicarbonato sódico en un disolvente orgánico inerte acuoso.

20

9<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 7<sup>a</sup>, en el que se hidroliza selectivamente un 16 $\alpha$ -retinoato-21-trifluoroacetato en la posición 21 por medio de azida sódica o benzoato de sodio.

25

10<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se prepara 21-monorretinoato de un 16 $\alpha$ , 21-diol o de un 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,21-triol por reacción del 16 $\alpha$ ,21-diol u 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,21-triol, que tienen respectivamente su grupo 16 $\alpha$ -hidroxi o sus grupos 11 $\beta$ -hidroxi y 16 $\alpha$ -hidroxi protegidos, con ácido retinoico en presencia de un agente deshidratante o esterificante o con un derivado reactivo del ácido retinoico, seguido por separación del grupo o grupos protectores en la posición 16 $\alpha$  o en las posiciones 11 $\beta$  y 16 $\alpha$  por regeneración del grupo 16 $\alpha$ -hidroxi o de los grupos 11 $\beta$ -hidroxi y 16 $\alpha$ -hidroxi.

11<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 10<sup>a</sup>, en el que la esterificación con ácido retinoico o con un derivado reactivo del mismo se efectúa por un método según cualquiera de las reivindicaciones 2<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup>.

12<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 10<sup>a</sup> u 11<sup>a</sup>, en el que el grupo protector es un grupo de éter trisilícico o un grupo de 2-tetrahidropirano y su separación se efectúa por hidrólisis con ácido diluido.

13<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 12<sup>a</sup>, en el que el grupo protector es un grupo de éter trimetilsilícico y su separación se efectúa por hidrólisis con ácido clorhídrico diluido en metanol.

14<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se prepara un 17-monorretinoato de un 17 $\alpha$ ,21-diol por monoesterificación en la posición 21 con ácido retinoico en presencia de un agente deshidratante o esterificante o con un derivado reactivo del ácido retinoico, seguido por tratamiento del 21-retinoato resultante con una base no hidroxílica en un medio aprótico anhidro y por protonación del producto con lo cual se forma el 17-monorretinoato.

15<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 14<sup>a</sup>, en el que se prepara el 21-retinoato por un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 6<sup>a</sup> y 10<sup>a</sup> a 13<sup>a</sup>, y se trata con una base carbaniónide de metal alcalino, una base amídica de metal alcalino, un fenolato o un alcoholato en un disolvente etéreo anhidro a temperatura reducida y bajo una atmósfera inerte.

16<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 15<sup>a</sup>, en el que la base carbaniónide de metal alcalino es di-alcoholo inferior-cuprato de litio y el disolvente anhidro se selecciona de tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y éter dietílico, y la protonación se efectúa por medio de una sal de amonio acuosa.

17<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 16<sup>a</sup>, en el que el di-alcoholo inferior-cuprato de litio

es el dimetil-cuprato de litio y la protonación se efectúa por medio de cloruro de amonio acuoso.

5 18<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se prepara un 17 $\alpha$ -retinoato por reacción del 17-ol, en el que se protege cualquiera de los grupos 16 $\alpha$ -hidroxi y/o 11 $\beta$ -hidroxi, bien sea con ácido retinoico en presencia de anhídrido trifluoroacético y un catalizador ácido fuerte o con cloruro de retinoilo en presencia de 4-dimetil-aminopiridina y una amina terciaria, seguido por separación de cualquier grupo protector en las posiciones 11 $\beta$  y/o 16 $\alpha$ .

15 19<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 18<sup>a</sup>, en el que el grupo protector es un éter silílico o un grupo éter de 2-tetrahidropiraniilo, y se separa por hidrólisis bajo condiciones moderadamente ácidas.

20 20<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 18<sup>a</sup>, en el que el grupo protector es un grupo de éter trimetilsilílico, y se separa por hidrólisis con ácido clorhídrico metanólico diluido.

21<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 18<sup>a</sup>, en el que el grupo protector es un grupo trifluoroacetilo y se separa por hidrólisis bajo condiciones moderadamente alcalinas.

25 22<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 21<sup>a</sup>, en el que el grupo trifluoroacetilo protector en

la posición 16 $\alpha$  se separa por hidrólisis con bicarbonato sódico metanólico acuoso.

5           23<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 21<sup>a</sup>, en el que el grupo trifluoroacetilo protector en la posición 11<sup>b</sup> y/o 16 $\alpha$  se separa por hidrólisis con carbonato sódico metanólico acuoso.

          24<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 18<sup>a</sup>, en el que el grupo protector es un grupo éster de nitrato y se separa por reducción.

10           25<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 24<sup>a</sup>, en el que la reducción se efectúa por medio de zinc y ácido acético.

          26<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18<sup>a</sup> a 25<sup>a</sup>, en el que el 17 $\alpha$ -ol se hace reaccionar con ácido retinoico en presencia de anhídrido trifluoroacético y de ácido toluen-p-sulfónico en calidad de catalizador ácido fuerte.

15           27<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18<sup>a</sup> a 25<sup>a</sup>, en el que el 17 $\alpha$ -ol se hace reaccionar con cloruro de retinoilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina y de piridina en calidad de amina terciaria.

20           28<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18<sup>a</sup> a 27<sup>a</sup>, en el que el 17 $\alpha$ -ol tiene un grupo 21-hidroxi libre de modo que el produc-

25

to de la reacción con ácido retinoico o cloruro de retinoilo es un 17 $\alpha$ ,21-dirretinoato.

5 29<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18<sup>a</sup> a 27<sup>a</sup>, en el que el 17 $\alpha$ -ol tiene un grupo 21-aciloxi.

30<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 29<sup>a</sup>, en el que el grupo 21-aciloxi es un grupo 21-retinoiloxi.

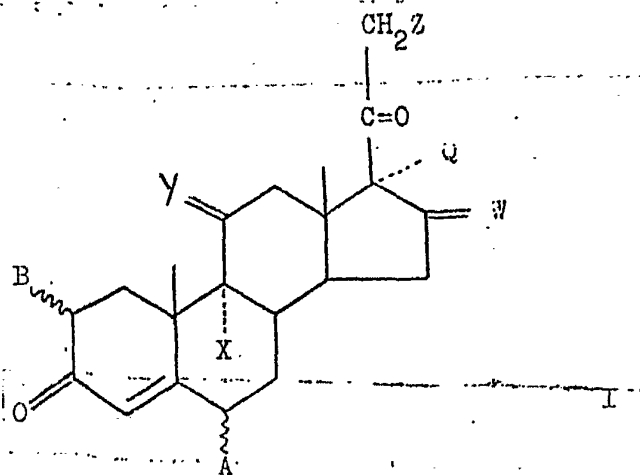
10 31<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18<sup>a</sup> a 27<sup>a</sup>, en el que el 17 $\alpha$ -ol tiene un grupo 21-hidroxi protegido como se ha definido para los grupos 11 $\alpha$ -hidroxi y/o 16 $\alpha$ -hidroxi en cualquiera de las reivindicaciones 18<sup>a</sup> a 25<sup>a</sup> y el grupo 21-hidroxi libre se libera del 17-retinoato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18<sup>a</sup> a 25<sup>a</sup>.

15 32<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 31<sup>a</sup>, en el que el ácido retinoico o el derivado activo del mismo es el ácido todo-trans-retinoico o un derivado reactivo del mismo, y el retinoato de esteroide resultante es un todo-trans-retinoato de esteroide.

20 33<sup>a</sup>.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 31<sup>a</sup>, en el que el retinoato de esteroide es un compuesto de la fórmula

25

5

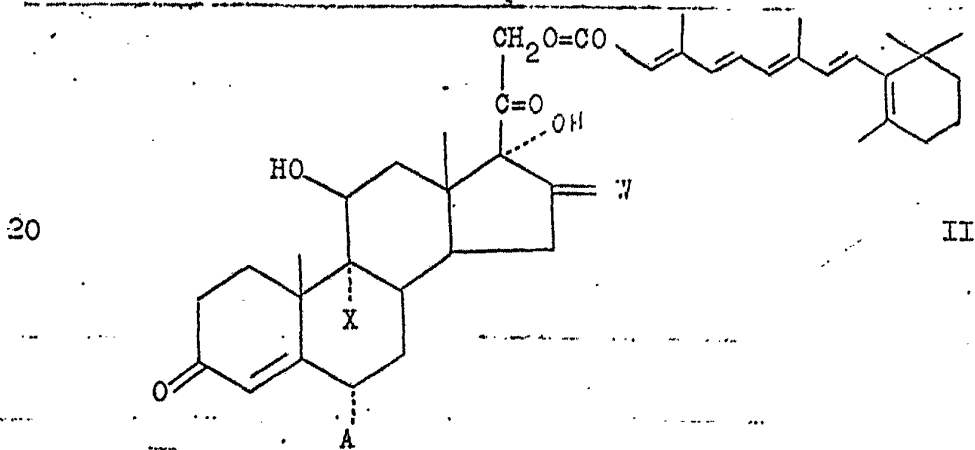


- 10 en donde X es hidrógeno o halógeno que tiene un peso atómico de menos de 100; Y es (H, (β -OH) u oxígeno, o, siempre que X sea halógeno, (H, (β -halógeno); A es hidrógeno, α -metilo, α -azido, α -bromo, α -cloro, α -flúor, β -flúor o α -fluorometilo; B es hidrógeno o, siempre
- 15 que Y sea (H, β -OH), B también es metilo, flúor, cloro o bromo; W es H<sub>2</sub>, (H, alcoholo inferior), (H, α -Cl), (H, α -OH), (H, α -retinoiloxi), (H, α -OR<sup>1</sup>), en donde R<sup>1</sup> es un radical acilo de un ácido carboxílico hidrocarbonado que tiene hasta 12 átomos de carbono o =CH<sup>1</sup> en
- 20 donde T es hidrógeno, alcoholo inferior, flúor o cloro; Q es hidroxí, retinoiloxi, OR en donde R es un radical acilo de un ácido carboxílico hidrocarbonado que tiene hasta 12 átomos de carbono, o, siempre que W sea hidrógeno o (H, alcoholo inferior), Q es también hidrógeno
- 25 o cloro, o Q considerado junto con W es un grupo 16α,

17d-alcoholiden inferior-dioxi; y Z es hidroxilo o retinoiloxi, o  
 retinoiloxi, o, siempre que Q sea hidroxilo o retinoiloxi, o  
 que Q sea OR y W sea retinoiloxi Z también es hidrógeno  
 cloro, flúor u OR<sup>2</sup>, en donde R<sup>2</sup> es un radical acilo de  
 5 un ácido carboxílico hidrocarbonado que tiene hasta 12  
 átomos de carbono; o un derivado 1-deshidro, 6-deshidro,  
 o 1,6-bis-deshidro del mismo; o, cuando B sea hidrógeno  
 un derivado de 3-desoxi [3,2-c]pirazol del mismo o su  
 derivado 6-deshidro; o, cuando A es hidrógeno, un deri-  
 10 vado 6,6-diflúor del mismo, o su derivado 1-deshidro.

34a.- Un procedimiento según cualquiera de las  
 reivindicaciones 1a a 31a, en el que el retinoato de  
 esteroide es un compuesto de la fórmula:

15



en donde A es hidrógeno, metilo, o flúor; X es hidrógeno o flúor; W es H<sub>2</sub>, (H,  $\alpha$ -metilo), (H,  $\beta$ -metilo) o (H,  $\alpha$ -hidroxi); y sus derivados 1-deshidro, 6-deshidro, y 1,6-bis-deshidro.

5

35<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 31<sup>a</sup>, en el que el retinoato esteroide preparado es: 21-todo-trans-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona; 21-todo-trans-retinoato de 1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol,3,20-diona; 21-todo-trans-retinoato de 9 $\alpha$ -flúor-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -21-triol-3,20-diona; 21-todo-trans-retinoato de 9 $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona; 16-todo-trans-retinoato-21-acetato de 9 $\alpha$ -flúor-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrol-3,20-diona; 17-todo-trans-retinoato de 9 $\alpha$ -flúor-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -21-triol-3,20-diona; 17-todo-trans-retinoato de 4-pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona; 17-n-valerato-21-todo-trans-retinoato de 9 $\alpha$ -flúor-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-diona.

10

15

20

36<sup>a</sup>.- Un procedimiento para la preparación de un 16 $\alpha$ -retinoato, un 17 $\alpha$ -retinoato y/o un 21-retinoato de un esteroide.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

Esta Memoria consta de ciento nueve hojas es-  
critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 01. JUN. 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

