

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES

11

21

22

NUMERO

446411

FECHA DE PRESENTACION

26-3-76

A1

P.-62.481

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
38914/75	31-3-75	Japón
52085/75	1-5-75	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA PREPARAR 17 ALFA-ESTER-21-HALO-PREGNANOS"

71 SOLICITANTE (S)

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

34-1, Takata 3-chome, Toshimaku, Tokyo, 171, Japón

72 INVENTOR (ES)

Yoshiaki Kamano, Kazuhiko Machishita, Teruya Seki e Ichiro Tanaka

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

MCS/.



1 Se han intentado ya varios métodos para preparar 17alfa-éster-21-halo-pregnanos. Por ejemplo,

(a) el 17alfa,21-dihidroxi-pregnano se hace reaccionar con haluro de metanosulfonilo obteniendo 17alfa-hidroxi-21-metanosulfoniloxi-pregnano. El producto se esterifica y el 17alfa-éster-21-metanosulfoniloxi-pregnano así obtenido se hace reaccionar con haluro de litio dando el compuesto pretendido. (Publicación de solicitud de patentes japonesa Nº 47-43943).

10 (b) El 17alfa,21-ortoéster cíclico del 17alfa,21-dihidroxi-pregnano se hidroliza y el 17 alfa-éster-21-hidroxi-pregnano obtenido se hace reaccionar con haluro de metanosulfonilo. El 17alfa-éster-21-metanosulfoniloxi-pregnano resultante se halogena con haluro de litio dando el compuesto pretendido. (Solicitud de patente alemana publicada DOS 2432408).

15 (c) El 17alfa,21-ortoéster cíclico del 17alfa,21-dihidroxi-pregnano se hace reaccionar con haluro de trifenilmetilo en presencia de diclorometano dando el compuesto pretendido. (Solicitud de patente alemana publicada DOS 2432408).

20 El procedimiento (a) consiste en varias etapas de larga duración y complicadas y no puede escapar de los inconvenientes industriales tales como elevado coste, bajo rendimiento y baja pureza. Especialmente, cuando el compuesto de partida tiene otros grupos hidroxilo además del grupo 17alfa-hidroxi, la esterificación del grupo 17alfa-hidroxi debe llevarse a cabo después de la protección de los otros grupos hidroxilo. En consecuencia, se necesita superfluamente un procedimiento adicional para liberar la protección después de la esterificación del grupo 17alfa-hidroxi.

25

30



1 El procedimiento (b) tiene también desventaja  
similares. Particularmente, la última etapa de halogenación  
requiere el calentamiento a elevada temperatura durante  
un considerable número de horas.

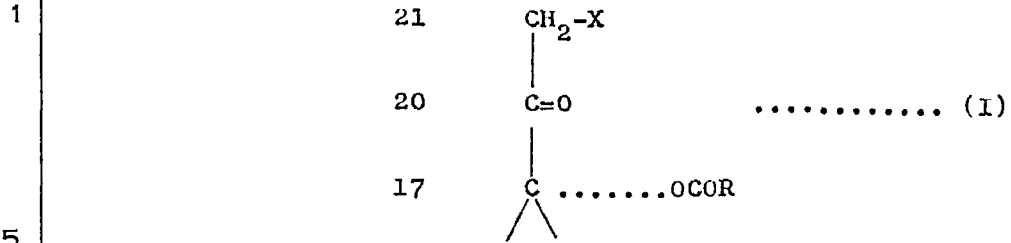
5 El método (c) permitió simplificar la etapa  
de reacción, sin embargo, la fisión del ortoéster cíclico  
produce una considerable cantidad de 21-hidroxi-17alfa-monoéster  
y 21-monoéster-17alfa-hidroxi-pregnanos como sub-  
10 productos. Por consiguiente, requiere procedimientos de aislamiento  
y purificación adicionales que dan como resultado elevadas  
pérdidas de rendimiento del compuesto pretendido.

Por el estudio de los autores del presente  
invento, se ha establecido un procedimiento nuevo e industrialmente  
excelente. Es decir, de acuerdo con el presente  
15 invento, el 17alfa-éster-21-halo-pregnano pretendido puede  
obtenerse muy fácilmente, con rendimiento elevado en forma  
de cristales puros, por tratamiento en una etapa del 17alfa,  
21-ortoéster cíclico del 17alfa, 21-dihidroxi-pregnano con  
un compuesto halogenado en presencia de un disolvente orgánico  
20 en muy corto tiempo, a la temperatura ambiente o a una  
temperatura elevada.

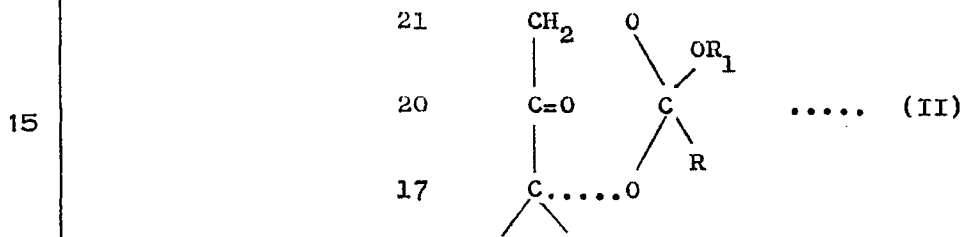
#### Breve resumen del invento

Este invento se refiere a un nuevo método para  
preparar pregnanos. Más particularmente, este invento se  
25 refiere a un método para preparar 17alfa-éster-21-halo-pregnanos  
que tienen en las posiciones 17, 20 y 21 la estructura.  
ra.

30



en donde R se selecciona del grupo que consiste en alcoholo que contiene de 1 a 9 átomos de carbono, cicloalcoholo que contiene de 4 a 6 átomos de carbono, fénilo y aralcoholo, y X es halógeno, que comprende hacer reaccionar 17,21-ortoéster cíclico del 17alfa,21-dihidroxi-pregnano que tiene en las posiciones 17, 20 y 21 la estructura.



20 en donde R<sub>1</sub> es alcoholo inferior y R es como se ha definido antes, con un compuesto halogenado seleccionado del grupo que consiste en haluro de sililo, haluro de acilo, oxihaluro de fósforo, haluro de sulfonilo, N-haloimida, N-haloamida y pentahaluro de fósforo en presencia de un disolvente polar orgánico seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona, triamida hexametilfosfórica (HMPA, hexametilfosforamida), dimetilsulfóxido (DMSO) y una mezcla del disolvente polar orgánico y un disolvente no polar orgánico.

Un objeto de este invento es proporcionar un nuevo método para preparar 17alfa-éster-21-halo-pregnanos.

30 Otro objeto de este invento es proporcionar



1 un nuevo método para preparar fácil y económicamente 17alfa-  
fa-éster-21-halo-pregnanos de elevada pureza y con elevado  
rendimiento.

5 Un objeto adicional de este invento es pro-  
porcionar un método nuevo y útil para preparar 17alfa-éster-  
21-halo-pregnanos que son útiles como agentes anti-inflama-  
torios por métodos industrialmente convenientes.

Descripción detallada del invento

10 En esta memoria descriptiva y reivindicacio-  
nes, a no ser que se indique otra cosa, las expresiones "al-  
cohilo inferior", "alquenilo inferior" y "alcoxi inferior"  
se refieren a cada grupo que contiene de 1 a 5 átomos de  
carbono, siendo opcionalmente lineales o ramificados, el  
término "fenilo" y "fenoxi" se refiere a cada grupo que pue  
15 de tener opcionalmente sustituyentes adecuados en el núcleo  
y el término "aralcohilo" significa alcohol inferior que  
está sustituido por fenilo tal como feniletilo y similares.  
El término "halógeno" puede ser cloro, bromo, yodo y flúor.

20 Los esteroides de fórmula (I) son sustancias  
fisiológicamente activas que poseen actividad glucocorticoi-  
de y anti-inflamatoria, por ejemplo como se ha descrito en  
las referencias anteriores.

25 En un procedimiento preferido de este invento,  
el compuesto de fórmula (II) se disuelve en un disolvente  
polar orgánico seleccionado del grupo que consiste en dime-  
tilformamida, N-metilpirrolidona, triamida hexametilfosfóri-  
ca y dimetilsulfóxido y una mezcla del disolvente polar or-  
gánico y un disolvente no polar orgánico tal como benceno,  
ciclohexano, tetrahidrofurano, dioxano, éter, cloroformo,  
30 cloruro de metileno y similares. La solución resultante se



1 añade a un compuesto halogenado seleccionado del grupo que  
consiste en haluro de sililo, haluro de acilo, oxihaluro de  
fósforo, haluro de sulfonilo, N-haloimida, N-haloamida y  
pentahaluro de fósforo. La mezcla de reacción así obtenida  
5 se lleva a reflujo durante 5-10 minutos o preferiblemente  
se mantiene en reposo a una temperatura ambiente durante  
0,5-3 horas hasta completar la reacción pretendida. El com-  
puesto resultante de fórmula (I) puede refinarse por recris-  
talización y además si es necesario por cromatografía de co-  
10 lumna o cromatografía de capa delgada.

Las características más importantes en el mé-  
todo de este invento es emplear dicho compuesto halogenado  
en presencia de dicho disolvente polar orgánico. Dicha con-  
dición permite que transcurran simultáneamente las dos reac-  
15 ciones selectivas, es decir la halogenación en la posición  
21 y la esterificación en la posición 17alfa del ortoéster  
cíclico de fórmula (II), no estando acompañadas por inconve-  
nientes tales como los incluidos en los métodos previamente  
conocidos.

20 Además, incluso si se emplea un ortoéster  
cíclico de fórmula (II) que tiene grupos hidroxilo, por ejem-  
plo el 11-hidroxilo, la esterificación en la posición 17alfa  
se realiza selectivamente sin ningún efecto contra el grupo  
hidroxilo.

25 En este invento los haluros de sililo adecua-  
dos empleados como compuesto halogenado incluyen un compues-  
to representado por la fórmula general

---



1



5

en donde de uno a tres de  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son halógeno y los otros se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoholo inferior, alcoxi inferior y fenilo. Dicho alcoholo inferior puede estar opcionalmente sustituido por halógeno. En los compuestos de fórmula (III), se emplean preferiblemente haluro de trimetilsililo, haluro de trietil sililo, haluro de triisopropilsililo, haluro de halometildimetilsililo, dihaluro de dimetilsililo, haluro de trifenilsililo, dihaluro de difenilsililo y trihaluro de metilsililo.

10

15

Los haluros de acilo adecuados empleados como compuesto halogenado incluyen compuestos representados por la fórmula general

20



y

25



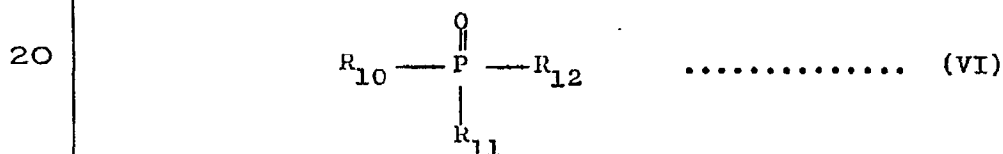
30

en donde  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en alcoholo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, alquenilo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, cicloalcoholo que contiene de 4 a 10 átomos de carbono, haloformilo, alcoxicarbo



1 nilo inferior, arilo y anillo de lactona insaturada,  $R_7$  se  
 selecciona del grupo que consiste en fenileno, vinileno, y  
 alcoholeno que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, al me-  
 nos uno de  $R_8$  y  $R_9$  es halógeno y el otro es alcoxi inferior.  
 5 Dicho alcoholeno se refiere al grupo que puede estar opcional-  
 mente sustituido por halógeno, fenilo o fenoxi, dicho alque-  
 nilo se refiere al grupo que puede estar opcionalmente sus-  
 tituido por fenilo y dicho cicloalcoholeno y arillo se refie-  
 ren a los grupos que son mono y policíclicos. En los com-  
 10 puestos de fórmulas (IV) y (V), se emplean preferiblemente  
 haluros de ácido acético, ácido propiónico, ácido n-butíri-  
 co o iso-butírico, ácido n-valérico o iso-valérico, ácido  
 fenoxiacético, ácido benzoico, ácido metilbenzoico, ácido  
 ciclohexanoico, ácido cinámico, ácido crotónico, ácido ftá-  
 15 lico y ácido oxálico.

Los oxihaluros de fósforo adecuados emplea-  
 dos como compuesto halogenado incluyen un compuesto repre-  
 sentado por la fórmula general



en donde de uno a tres de  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son halógeno y los  
 otros se seleccionan independientemente del grupo que con-  
 25 siste en alcoholeno inferior, alcoxi inferior, fenilo y feno-  
 xi. En los compuestos de fórmula (VI), pueden emplearse pre-  
 feriblemente trihaluro de fósforo, oxidihaluro de fenilfós-  
 foro, oxihaluro de difenilfósforo, oxidihaluro de etilfósfo-  
 foro, oxihaluro de dietilfósforo, oxihaluro de dietoxifósfo-  
 30 ro, oxidihaluro de etoxifósforo, oxihaluro de metilfenilfós-



1 foro, oxihaluro de metilfenoxifósforo y oxihaluro de meto-  
xifenoxifósforo.

Como haluro de sulfonilo en este invento,  
hay un compuesto representado por la fórmula general

5



en donde  $R_{13}$  se selecciona del grupo que consiste en hidro-  
xi, alcoholo inferior y fenilo y X es como se ha definido  
10 antes. En los compuestos de fórmula (VII) se usan preferi-  
blemente haluro de sulfonilo, haluro de mesilo, haluro de  
etanosulfonilo, haluro de bencenosulfonilo y haluro de tosi-  
lo.

Como N-haloimida de este invento, se emplean  
15 N-haloftalimida y N-halosuccinimida y como N-haloamida de  
este invento, se emplea un compuesto representado por la  
fórmula general

20



en donde  $R_{14}$  es alcoholo inferior. En los compuestos de fór-  
mula (VIII), se emplean preferiblemente N-halopropionamida,  
N-haloisobutiramida y N-haloacetamida.

Como pentahaluro de fósforo de este invento,  
25 hay un compuesto representado por la fórmula general



30 en donde X es como se ha definido antes. En los compuestos



1 de (IX), se emplean preferiblemente pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, y pentafluoruro de fósforo.

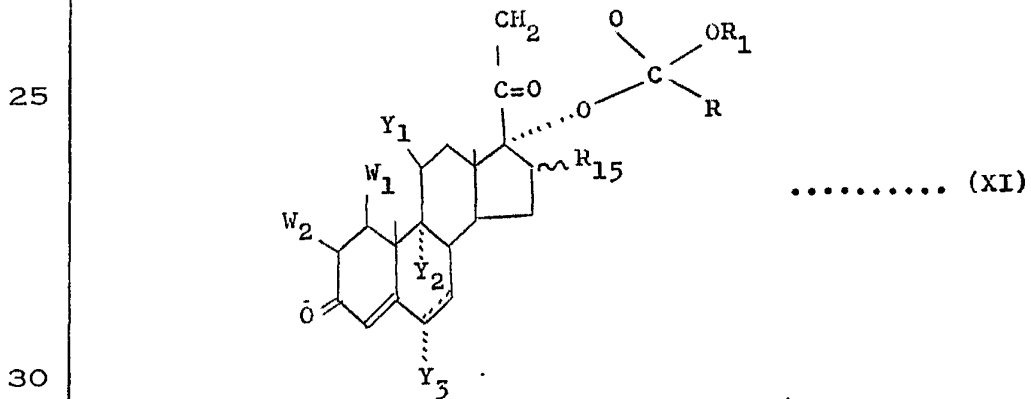
El material de partida de fórmula (II) puede producirse por métodos conocidos. Por ejemplo, el 17,21-dihidroxi-pregnano se hace reaccionar con un ortoéster representado por la fórmula



10 en donde R y R<sub>1</sub> son como se ha definido antes, a 60-130°C en presencia de un catalizador ácido adecuado en el disolvente orgánico dando el compuesto de fórmula (II).

Como ortoéster de fórmula (X), puede emplearse el éster del ácido orto-acético, ácido orto-propiónico, 15 ácido orto-butírico, ácido orto-isobutírico, ácido orto-valérico, ácido orto-isovalérico, ácido orto-caproico, ácido orto-isocaproico, ácido orto-enantoico, ácido orto-caprílico, ácido orto-ciclobutanocarboxílico, ácido orto-ciclopentanocarboxílico, ácido orto-hexahidrobenzoico, ácido beta- 20 fenilpropiónico y similares.

Típicos de los pregnanos preferidos de fórmula (II) son los compuestos representados por la fórmula general





1 en donde  $Y_1$  es halógeno u oxígeno cetónico,  $Y_2$  es hidróge-  
no o halógeno, o  $Y_1$  e  $Y_2$  forman un anillo epoxi o un enla-  
ce doble junto con los átomos de carbono unidos,  $Y_3$  es ha-  
lógeno, hidrógeno o metilo,  $W_1$  y  $W_2$  son cada uno hidrógeno  
5 o metilo o junto con los átomos de carbono unidos forman ci  
clopropano o un enlace doble,  $R_{15}$  es metilo, hidrógeno, me-  
tileno, hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi inferior, R y  $R_1$   
son como se han definido antes y la línea de puntos en el  
anillo B indica un enlace doble o simple, y sus correspon-  
10 dientes formas homo, nor y enol.

#### Ejemplo 1

#### Preparación de 17-acetato-21-cloruro de hi- drocortisona (17alfa-acetoxi-21-cloro-4-pregnen-11beta-ol- 3,20-diona)

15 A una mezcla de 50 mg de 17,21-metil-ortoace-  
tato de hidrocortisona  $\sqrt{17\text{alfa},21-(1'\text{-metil-1'\text{-metoxi-meti-  
lendioxi})-4\text{-pregnen-11beta-ol-3,20-diona}}$  en 2,5 ml de di-  
metilformamida (DMF), se añadieron 0,05 ml de cloruro de  
trimetilsililo. La mezcla se dejó reposar durante 1 hora a  
20 temperatura ambiente y se evaporó a vacío dando un sólido  
blanco. Este se cristalizó en acetona-hexano-éter isopropí-  
lico dando 48 mg del producto, P. de F. 253-254°C.

#### Ejemplo 2

25 Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
hidrocortisona (21-cloro-17alfa-propioniloxi-4-pregnen-11be-  
ta-ol-3,20-diona)

A una mezcla de 200 mg de 17,21-etil-ortopro-  
pionato de hidrocortisona  $\sqrt{17\text{alfa},21-(1'\text{-etil-1'\text{-etoxi-meti-  
lendioxi})-4\text{-pregnen-11beta-ol-3,20-diona}}$  (P. de F. 182,5-  
30 183,6°C) en 10 ml de DMF, se añadieron 0,25 ml de cloruro



1 de trimetilsililo. La mezcla se dejó reposar durante 1 hora a la temperatura ambiente y luego se evaporó a vacío dando un residuo. Este se cristalizó en acetona dando 189 mg del producto, P. de F. 225-227°C.

5 Ejemplo 3

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de hidrocortisona (17alfa-butiriloxi-21-cloro-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona).

A una solución de 100 mg de 17,21-metil-orto-  
10 tobutirato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] en 5 ml de DMF, se añadieron 0,125 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se mantuvo en reposo a temperatura ambiente durante 1,8 horas y se evaporó a vacío, proporcionando el  
15 producto bruto. La recristalización en acetona-hexano produjo 96 mg del producto puro. P. de F. 192-196°C.

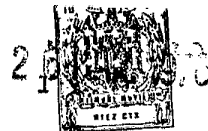
Ejemplo 4

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de hidrocortisona (21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-valeroiloxi-4-pregnen-3,20-diona)

A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
valerato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-pentil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] en 0,25  
25 ml de DMF, se añadieron 0,06 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evaporó a vacío. El residuo se recristalizó en acetona-hexano proporcionando 45 mg del producto, P. de F. 154-156°C.

Ejemplo 5

30 Preparación de 17-caproato-21-cloruro de hi-



1 drocortisona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona)

A una mezcla de 50 mg de 17,21-metil-orto-caproato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-pentil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] en 0,25 ml de DMF, se añadieron 0,5 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se evaporó a vacío dando el producto bruto. Por recristalización en acetona-hexano-éter isopropílico, se obtuvieron 46 mg del producto puro, P. de F. 163-167°C.

10 Ejemplo 6

Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de hidrocortisona (17alfa-benzoiloxi-21-cloro-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona)

15 A una mezcla de 25 mg de 17,21-metil-orto-benzoato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] (P. de F. 208-210°C) en 0,15 ml de DMF, se añadieron 0,06 ml de cloruro de trimetilsililo. Después de mantenerla a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el producto cristalino. La recristalización de éste en acetona-hexano proporcionó 22,5 mg del producto puro, P. de F. 226-229°C.

20 Ejemplo 7

25 Preparación de 17-ciclopentanocarboxilato-21-cloruro de hidrocortisona (17alfa-ciclopentanocarboniloxi-21-cloro-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona)

A una mezcla de 25 mg de 17,21-metil-ortociclopentanocarboxilato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-ciclopentil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-

30



1 3,20-diona $\bar{7}$  (P. de F. 197-201 $^{\circ}$ C) en 0,15 ml de DMF, se añ  
dieron 0,06 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla de  
reacción se dejó reposar durante 2 horas a temperatura am-  
biente, y luego se evaporó a vacío dando un producto bruto.  
5 El producto puro (rendimiento; 22,5 mg, P. de F. 229-233 $^{\circ}$ C)  
se obtuvo por recristalización de dicho producto bruto en  
acetona-hexano-éter isopropílico.

Ejemplo 8

Preparación de 17-acetato de 21-cloruro de  
10 prednisolona (17alfa-acetoxi-21-cloro-11beta-hidroxi-preg-  
na-1,4-dieno-3,20-diona)

A una mezcla de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
acetato de prednisolona  $\bar{17}$ alfa,21-(1'-metil-1'-metoxi-me-  
tilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona $\bar{7}$   
15 (P. de F. 185-188 $^{\circ}$ C) en 2,5 ml de DMF, se añadieron 0,05  
ml de cloruro de trimetilsililo. Después de mantenerla a  
la temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reac-  
ción se evaporó a vacío. El residuo se recristalizó en ace-  
tona dando 46 mg del producto puro, P. de F. 254-255 $^{\circ}$ C.

20 Ejemplo 9

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
prednisolona (21-cloro-17alfa-propioniloxi-11beta-hidroxi-  
pregna-1,4-dieno-3,20-diona)

Por un procedimiento similar al descrito en  
25 el Ejemplo 8, 50 mg de 17,21-etil-ortopropionato de predni-  
solona  $\bar{17}$ alfa,21-(1'-etil-1'-etoxi-metilendioxi)-11beta-  
hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona $\bar{7}$  (P. de F. 225-227 $^{\circ}$ C)  
se convirtió en el producto (rendimiento: 45 mg, P. de F.  
225-227 $^{\circ}$ C) que se ha indicado en el epígrafe.

1 Ejemplo 10

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de prednisolona (21-cloro-17alfa-butiriloxi-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona)

5 A una mezcla de 50 mg de 17,21-metil-ortobutirato de prednisolona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona] (P. de F. 165-168°C) en 2,5 ml de DMF, se añadieron 0,05 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla de reacción se trató  
10 por un método similar al descrito en el Ejemplo 8. El producto bruto así obtenido se recrystalizó en acetona-hexano proporcionando 46 mg del producto puro, P. de F. 197-200°C.

Ejemplo 11

15 Preparación de 17-valerato-21-cloruro de prednisolona (21-cloro-17alfa-valeroiloxi-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona)

A una mezcla de 25 mg de 17,21-metil-ortovalerato de prednisolona [17alfa,21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona] en  
20 1,25 ml de DMF, se añadieron 0,03 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Por evaporación de la mezcla a vacío, se obtuvo el producto bruto. Este se recrystalizó en acetona-hexano-éter isopropílico proporcionando 45,5 mg del producto pu  
25 ro, P. de F. 191-193°C.

Ejemplo 12

Preparación de 17-caproato-21-cloruro de prednisolona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

30 A una solución de 25 mg de 17,21-metil-orto-



1 caproato de prednisolona  $\overline{17}$ alfa,21-(1'-metoxi-1'-pentil-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona $\overline{7}$   
en 1,25 ml de DMF, se añadieron 0,025 ml de cloruro de tri-  
5 metilsililo. Después de mantenerla a temperatura ambiente  
durante 1,8 horas, la mezcla de reacción se evaporó a va-  
cío dando el sólido. La recristalización de éste en aceto-  
na-hexano-éter isopropílico dió el producto puro (20 mg, P.  
de F. 199-201°C).

#### Ejemplo 13

10 Preparación de 17-acetato-21-cloruro de de-  
xametasona (17alfa-acetoxi-21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-me-  
til-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

A una mezcla de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
acetato de dexametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa,  
15 21-(1'-metil-1'-metoximetilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-  
1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 200-202°C) en 2,5 ml de DMF,  
se añadieron 0,05 ml de cloruro de trimetilsililo. La mez-  
cla se dejó reposar durante 2 horas a temperatura ambiente  
y luego se evaporó a vacío dando el sólido. El producto pu-  
20 ro (47 mg, P. de F. 262,5-263°C) se obtuvo por recristali-  
zación de este sólido en acetona-hexano-éter isopropílico.

#### Ejemplo 14

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
dexametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-metil-11beta-hi-  
25 droxi-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

A una solución de 258 mg de 17,21-etil-orto-  
propionato de dexametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16alfa-metil-17al-  
fa,21-(1'-etil-1'-etoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-  
1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 219-221°C) en 12 ml de DMF,  
30 se añadieron 0,3 ml de cloruro de trimetilsililo. Después



1 de mantenerla a temperatura ambiente durante 1,8 horas, la mezcla se evaporó a vacío. El residuo se recrystalizó en acetona-hexano dando 215 mg del producto puro, P. de F. 240-243°C.

5 Ejemplo 15

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de dexametasona (17alfa-butiriloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-metil-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

10 A una solución de 30 mg de 17,21-metil-ortobutilato de dexametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa, 21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 166-169°C) en 1,5 ml de DMF, se añadieron 0,03 ml de cloruro de trimetilsililo. Después de mantenerla a temperatura ambiente durante 1,5 horas,  
15 la mezcla de reacción se evaporó a vacío. La recrystalización del residuo así obtenido en acetona-hexano proporcionó 27 mg del producto puro, P. de F. 230-232°C.

Ejemplo 16

20 Preparación de 17-valerato-21-cloruro de dexametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-metil-11beta-hidroxi-17alfa-valeroiloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona)

25 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 15, 20 mg de 17,21-metil-ortovalorato de dexametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16alfa-metil-17,21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 157-161°C) se convirtió en el producto deseado (rendimiento 17,8 mg, P. de F. 193-195°C)

Ejemplo 17

30 Preparación de 17-propionato-21-cloruro de betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16beta-metil-11beta-hi-



1 droxi-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

A una solución de 100 mg de 17,21-etil-orto-propionato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-(1'-etoxi-1'-etil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-5 1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 208-211°C) en 5 ml de DMF, se añadieron 0,1 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el sólido. Por recristalización de este sólido en acetona-Héxano, se obtuvo el producto puro (92 mg). P. de F. 193-196°C.

10 Ejemplo 18

Preparación de 17-acetato-21-cloruro de betametasona (17alfa-acetoxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

15 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 17, 50 mg de 17,21-metil-ortoacetato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-(1'-metil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 156-157°C) se convirtió en el producto deseado (rendimiento 47 mg) P. de F. 226-230°C).

20 Ejemplo 19

Preparación de 17-butirato-21-cloruro de betametasona (17alfa-butiloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-16beta-metil-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

25 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 17, se obtuvo el producto deseado (P. de F. 171-173°C) a partir de 50 mg de 17,21-metil-ortobutirato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  con un rendimiento de 46 mg.



1 Ejemplo 20

Preparación de 17-isobutirato-21-cloruro de betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-17alfa-isobutiriloxi-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

5 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 17, 30 mg de 17,21-metil-ortoisobutirato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa,21-(1'-isopropil-1'-metoxi-metilendioxi)-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 1732C) se convirtió en 27 mg del producto deseado, P. de F. 192-1942C.

10 Ejemplo 21

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16beta-metil-11beta-hidroxi-17alfa-valeroiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

15 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 17, a partir de 25 mg de 17,21-metil-ortovalerato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-17alfa-21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona, se obtuvo el producto bruto. La recristalización de este producto en acetona-hexano-éter isopropílico dió 22 mg del producto puro, P. de F. 197-2012C.

20 Ejemplo 22

Preparación de 17-isovalerato-21-cloruro de betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa-isovaleroiloxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

25 Por un método similar al descrito en el Ejemplo 21, 50 mg de 17,21-metil-ortoisovalerato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa,21-(1'-isobutil-1'-metoxi-metilendioxi)-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 175-1762C) se convirtió en el producto de-

30



1 seado (P. de F. 231-233°C: rendimiento, 45 mg).

Ejemplo 23

Preparación de 17-caproato-21-cloruro de be-  
tametasona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-  
5 hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

A una mezcla de 40 mg de 17,21-metil-ortoca  
proato de betametasona [9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-  
metil-17alfa,21-(1'-pentil-1'-metoxi-metilendioxi)pregna-  
1,4-dien-3,20-diona] (P. de F. 148-151°C) en 2,5 ml de DMF,  
10 se añadieron 0,05 ml de cloruro de trimetilsililo. La mez-  
cla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1,5 ho-  
ras y luego se evaporó a vacío dando el sólido. Por recris-  
talización en acetona-éter, se obtuvo el producto puro, P.  
de F. 175-177°C, con un rendimiento de 36 mg.

15 Ejemplo 24

Preparación de 17-ciclopentanocarboxilato-  
21-cloruro de betametasona (21-cloro-17alfa-ciclopentano-  
carboniloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-preg-  
na-1,4-dien-3,20-diona)

20 20 mg de 17,21-metil-ortociclopentanocarboxi-  
lato de betametasona [17alfa,21-(1'-ciclopentil-1'-metoxi-  
metilendioxi)-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-preg  
na-1,4-dien-3,20-diona] en 1,2 ml de DMF se convirtió en el  
producto deseado (17 mg), P. de F. 229-231°C, por un método  
25 similar al descrito en el Ejemplo 23.

Ejemplo 25

Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de be-  
tametasona (17alfa-benzoiloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-  
hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

30 Por un método similar al descrito en el Ejem



1 plo 21, 50 mg de 17,21-metil-ortobenzoato de betametasona  
(9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa,21-(1'-me  
toxi-1'-fenil-metilendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona) se  
convirtieron en el compuesto del epígrafe (rendimiento, 44  
5 mg; P. de F. 233-237°C).

#### Ejemplo 26

##### Preparación de 17alfa-acetoxi-21-cloro-4- pregnen-3,20-diona

A una mezcla de 20 mg de 17alfa,21-(1'-dime  
10 til-1'-metoxi-metilendioxi)-4-pregnen-3,20-diona (P. de F.  
175-177°C) en 1 ml de DMF-cloruro de metileno (2:1), se añ  
dieron 0,02 ml de dicloruro de dietoxisililo. La mezcla se  
dejó reposar a temperatura ambiente durante 2,2 horas y lue  
go se evaporó a vacío dando el residuo. La separación por  
15 cromatografía en capa delgada preparativa y la recristali  
zación en acetona proporcionaron 14 mg del compuesto del  
epígrafe (P. de F. 219-221°C).

#### Ejemplo 27

##### Preparación de 17alfa-acetoxi-21-cloro-9be- 20 ta,11beta-óxido-4-pregnen-3,20-diona

A una mezcla de 20 mg de 17alfa,21-(1'-me-  
til-1'-metoxi-metilendioxi)-9beta-óxido-4-pregnen-3,20-dio-  
na en 1 ml de dimetilsulfóxido-cloruro de metileno (1:1),  
se añadieron 0,025 ml de cloruro de trimetilsililo. La mez  
25 cla se trató de forma similar a la descrita en el Ejemplo  
26 dando 13 mg del producto puro (P. de F. 195-199°C) en  
acetona-hexano.

#### Ejemplo 28

##### Preparación de 17alfa-benzoiloxi-21-cloro- 30 9beta, 11beta-óxido-16beta-metil-pregnan-1,4-dien-3,20-dio-



1976

1 na

A una mezcla de 50 mg de 17alfa,21-(1'-metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-16beta-metil-9beta,11beta-6xido-pregna-1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 148-150°C) en 25 ml de dimetilsulf6xido, se a~nadiaron 0,05 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se dej6 reposar durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A continuaci6n la mezcla se evapor6 a vacio dando el s6lido. Este se cristaliz6 en acetona-hexano-6ter isopropilico proporcionando 42 mg del producto puro, P. de F. 145-149°C.

Ejemplo 29

Preparaci6n de 17-propionato-21-cloruro de 6alfa,9alfa-difluoro-prednisolona (21-cloro-6alfa,9alfa-difluoro-11beta-hidroxi-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona)

A una soluci6n de 50 mg de 6alfa,9alfa-difluoro-17alfa,21-(1'-etil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 187-189°C) en 1,25 ml de DMF-cloroformo (1:1), se a~nadiaron 0,025 ml de cloruro de trimetilsililo. Despu6s de mantenerla a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla se evapor6 a vacio proporcionando el producto bruto. El producto puro (P. de F. 227-229°C) se obtuvo por recristalizaci6n de este producto bruto en acetona-6ter con un rendimiento de 44 mg.

25 Ejemplo 30

Preparaci6n de 9alfa,21-dicloro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona

25 mg de 9alfa-cloro-17alfa,21-(1'-etil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-



1 dien-3,20-diona (P. de F. 174-178°C) se disolvieron en 1,5  
ml de DMF-dioxano (3:1). La mezcla se trató por un método  
similar al descrito en el Ejemplo 26. La recristalización  
del producto bruto así obtenido en acetato de etilo-hexano  
5 proporcionó 22 mg del producto puro, P. de F. 203-205°C.

Ejemplo 31

Preparación de 17alfa-acetoxi-9alfa,21-di-  
cloro-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-dio-  
na

10 A una mezcla de 25 mg de 9alfa-cloro-11be-  
ta-hidroxi-16beta-metil-17,21-(1'-metil-1'-metoxi-metilen-  
dioxo)-pregna-1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 165-168°C) en  
1,5 ml de triamida hexametilfosfórica (HMPA)-CCl<sub>4</sub> (1:5), se  
añadieron 0,03 ml de cloruro de trimetilsililo. La mezcla  
15 de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante  
1,8 horas y luego se evaporó a vacío. La recristalización  
del sólido así obtenido en acetona-hexano dió 22 mg del  
producto puro. P. de F. 213-235°C (descomposición)7.

Ejemplo 32

20 Preparación de 21-cloro-9alfa-fluoro-11be-  
ta-hidroxi-17alfa-valeroiloxi-4-pregnen-3,20-diona

A una mezcla de 100 mg de 9alfa-fluoro-17al-  
fa,21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-  
pregnen-3,20-diona (P. de F. 172-175°C) en 5 ml de DMF-N-  
25 metilpirrolidona (1:1), se añadieron 0,1 ml de cloruro de  
trimetilsililo. Después de mantenerla a temperatura ambien-  
te durante 1,5 horas, la mezcla se evaporó a vacío dando el  
residuo. La separación por cromatografía en columna emplean-  
do gel de sílice y la recristalización en acetona-hexano  
30 proporcionaron 88 mg del producto puro (P. de F. 210-212°C).



1 Ejemplo 33

Preparación de 16alfa,17alfa-diacetoxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona

5 A una mezcla de 30 mg de 16alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-17alfa,21-(1'-etoxi-1'-metil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 193-195°C) en 1,7 ml de DMF, se añadieron 0,03 ml de cloruro de trimetilsililo. Después de mantenerla a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se evaporó a vacío proporcionando el sólido. Este se recrystalizó en metanol-cloroformo dando 27 mg del producto puro, P. de F. 297-299°C.

10 Ejemplo 34

Preparación de 17alfa-acetoxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metoxi-4-pregnen-3,20-diona

15 A una solución de 12 mg de 9alfa-fluoro-17alfa,21-(1'-etoxi-1'-metil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-16alfa-metoxi-4-pregnen-3,20-diona disueltos en 0,6 ml de HMPA-cloruro de metileno (2:1), se añadieron 0,012 ml de 20 cloruro de trimetilsililo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1,8 horas. A continuación, la mezcla se evaporó a vacío dando el producto bruto. La separación por cromatografía en capa delgada preparativa y la recrystalización en acetona-hexano proporcionaron 8 mg del 25 producto puro (P. de F. 243-245°C).

Ejemplo 35

Preparación de 16alfa-acetoxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona

30 El compuesto del epígrafe (P. de F. 283-



1 285°C) se obtuvo por un método similar al descrito en el  
Ejemplo 34, por tratamiento de 15 mg de 16 alfa-acetoxi-  
9alfa-fluoro-17alfa,21-(1'-etoxi-1'-etil-metilendioxi)-11  
beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 183-187  
5 2C) en 0,5 ml de DMF con 0,015 ml de cloruro de trimetilsililo con un rendimiento de 12 mg.

Ejemplo 36

En el procedimiento del Ejemplo 2, cuando se empleó como disolvente DMF-benceno (1:2) (10 ml) en lugar de DMF y la mezcla se llevó a reflujo durante 8 minutos, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 155 mg.

Ejemplo 37

En el procedimiento del Ejemplo 2, cuando se empleó como reactivo cloruro de trietilsililo en lugar de cloruro de trimetilsililo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 192 mg.

Ejemplo 38

En el procedimiento del Ejemplo 2, cuando se emplearon 50 mg de material de partida, 2,5 de DMF y como reactivo 0,08 ml de cloruro de clorometildimetilsililo en lugar de cloruro de trimetilsililo, se obtuvo el producto descado con un rendimiento de 43 mg.

Ejemplo 39

En el procedimiento del Ejemplo 2, se enfrió a 10°C una solución de 50 mg del material de partida en 3 ml de DMF y a dicha solución se añadieron 0,06 ml de dicloruro de dimetilsililo. Después de mantenerla a 10°C durante 80 minutos, la mezcla se vertió sobre agua con hielo.  
30 A continuación, ésta se extrajo con cloroformo. El extracto



1 se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío  
dando el residuo cristalino. Este se recrystalizó en aceto-  
na proporcionando 38 mg del producto puro.

Ejemplo 40

5 En el procedimiento del Ejemplo 2, se en-  
frió a  $5-10^\circ\text{C}$  una solución de 50 mg del material de partida  
en 3 ml de  $\text{DMF}-\text{CHCl}_3$  (1:1) durante 70 minutos, luego la mez-  
cla se vertió sobre agua con hielo. Esta se extrajo con clo-  
roformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
10 y se evaporó a vacío dando el producto bruto. Este se re-  
crystalizó en acetona dando 32 mg del producto puro.

Ejemplo 41

15 En el procedimiento del Ejemplo 3, a una so-  
lución de 100 mg del material de partida en 5 ml de  $\text{DMF}$ -di-  
metilsulfóxido (1:1) se añadieron 0,13 ml de cloruro de bro-  
mometil-dimetilsililo. Después de mantenerla a temperatura  
ambiente durante 3 horas, la mezcla se evaporó a vacío dan-  
do el producto bruto. La recrystalización de este producto  
en acetona-hexano dió 90 mg del producto puro.

20 Ejemplo 42

25 En el procedimiento del Ejemplo 3, se en-  
frió a  $10^\circ\text{C}$  una solución de 50 mg del material de partida  
en 2,5 ml de  $\text{DMF}$ -cloroformo (1:1), se añadieron 0,06 ml de  
dicloruro de difenilsililo. Después de mantenerla a  $10^\circ\text{C}$  du-  
rante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió agua con hie-  
lo. A continuación, esta mezcla se extrajo con cloroformo.  
El extracto se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eva-  
poró a vacío dando el producto bruto. El producto puro se  
30 obtuvo por recrystalización de este producto bruto en aceto-  
na-hexano con un rendimiento de 42 mg.



1 Ejemplo 43

En el procedimiento del Ejemplo 9, cuando se empleó como disolvente cloruro de triisopropilsililo en lugar de cloruro de trimetilsililo, se obtuvo el producto deseado con un rendimiento de 44 mg.

5 Ejemplo 44

En el procedimiento del Ejemplo 9, cuando se empleó como reactivo cloruro de trietilsililo en lugar de cloruro de trimetilsililo, se obtuvo el producto deseado con un rendimiento de 42 mg.

10 Ejemplo 45

En el procedimiento del Ejemplo 11 cuando se empleó como reactivo cloruro de dimetilvinilsililo en lugar de dicloruro de dimetoxisililo, se obtuvieron 21 mg del compuesto puro.

15 Ejemplo 46

En el procedimiento del Ejemplo 14, una mezcla de 60 mg del material de partida, 5,0 ml de DMF y 0,08 ml de cloruro de trietilsililo se dejó reposar a temperatura ambiente durante 110 minutos. Después de tratamiento de la mezcla de reacción por un método similar al descrito en el Ejemplo 14, se obtuvo el producto puro, con un rendimiento de 55 mg.

20 Ejemplo 47

En el procedimiento del Ejemplo 14, se obtuvieron 202 mg del producto, cuando se empleó como reactivo cloruro de tri-isopropilsililo en lugar de cloruro de trimetilsililo.

25 Ejemplo 48

30 En el procedimiento del Ejemplo 14, una



1 mezcla preparada a partir de 30 mg del material de partida,  
1,0 ml de dimetilsulfóxido y 0,05 ml de dicloruro de dime-  
tilsililo se dejó reposar a 8-10°C durante 100 minutos. La  
mezcla se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con clo-  
5 roformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
y se evaporó a vacío dando el residuo. El producto puro se  
obtuvo por recristalización en acetona-hexano con un rendi-  
miento de 25 mg.

Ejemplo 49

10 En el procedimiento del Ejemplo 15, se obtu-  
vieron 26 mg del producto, cuando se empleó como reactivo  
cloruro de trietilsililo en lugar de cloruro de trimetilsililo.

Ejemplo 50

15 En el procedimiento del Ejemplo 15, se obtu-  
vieron 24 mg del producto, cuando se empleó como reactivo  
cloruro de dimetilvinilsililo en lugar de cloruro de trime-  
tilsililo.

Ejemplo 51

20 En el procedimiento del Ejemplo 17, cuando se  
empleó como reactivo cloruro de tri-isopropilsililo en lu-  
gar de cloruro de trimetilsililo, se obtuvieron 91 mg del  
producto puro.

Ejemplo 52

25 En el procedimiento del Ejemplo 17, se obtu-  
vieron 93 mg del producto cuando se empleó como reactivo  
cloruro de trietilsililo en lugar de cloruro de trimetilsililo.

Ejemplo 53

30 En el procedimiento del Ejemplo 19, se obtu-



1 vieron 42 mg del compuesto desecado, cuando se emplearon DMF-dimetilsulfóxido (1:1) y cloruro de tri-isopropilsililo en lugar de DMF y cloruro de trimetilsililo, respectivamente.

5 Ejemplo 54

En el procedimiento del Ejemplo 21, cuando se empleó como reactivo dicloruro de dietilsililo en lugar de cloruro de trimetilsililo, se obtuvieron 21 mg del producto.

10 Ejemplo 55

Preparación de 17-acetato-21-bromuro de betametasona (17alfa-acetoxi-21-bromo-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

15 A una mezcla de 25 mg de 17,21-metil-ortoacetato de betametasona (P. de F. 156-1572C) en 0,7 ml de DMF, se añadieron 0,08 ml de bromuro de trimetilsililo. Después de mantenerla a temperatura ambiente durante 100 minutos, la mezcla se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío dando el producto bruto. El producto puro (P. de F. 209-2122C) se obtuvo por recristalización en acetato de etilo-hexano con un rendimiento de 22 mg.

20 Ejemplo 56

25 Preparación de 17-propionato-21-bromuro de betametasona (21-bromo-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

30 (a) Una mezcla preparada a partir de 50 mg de 17,21-etil-ortopropionato de betametasona (P. de F. 208-2112C), 1,5 ml de DMF y 0,15 ml de bromuro de trimetilsililo



1 lo se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas,  
a continuación el tratamiento de la mezcla por un método  
similar al descrito en el Ejemplo 55 proporcionó el produc  
to bruto. El producto puro (P. de F. 203-205°C) se obtuvo  
5 por recristalización en acetona-hexano con un rendimiento  
de 44 mg.

(b) En el procedimiento (a) como se ha des  
crito antes, cuando 25 mg del material de partida disuel  
tos en 1 ml de DMF-dimetilsulfóxido-cloroformo (2:2:1) se  
10 trataron con 0,08 ml de bromuro de trifenilsililo, se obtu  
vo el producto puro con un rendimiento de 21 mg.

#### Ejemplo 57

Preparación de 17-butilato-21-bromuro de  
betametasona (21-bromo-17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta  
15 -hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

Quando una solución de 25 mg de 17,21-me  
til-ortobutilato de betametasona (P. de F. 148°C) disuel  
tos en 0,9 ml de DMF se trató por un método similar al des  
crito en el Ejemplo 55, se obtuvo el producto bruto. La re  
20 cristalización de este producto en acetato de etilo-hexano  
dió 21 mg del producto puro, P. de F. 183-185°C.

#### Ejemplo 58

Preparación de 17-propionato-21-bromuro de  
dexametasona (21-bromo-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa-  
25 metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

(a) Una mezcla preparada a partir de 25 mg  
de 17,21-etil-ortopropionato de dexametasona (P. de F. 180-  
184°C), 0,9 ml de DMF y 0,08 ml de bromuro de trimetilsili  
lo se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo  
30 55. Se obtuvieron 23 mg del producto puro (P. de F. 224-



1 2262C) por recristalización del producto bruto.

(b) En el procedimiento (a), cuando en lugar de bromuro de trifenilsililo se empleó como reactivo bromuro de trimetilsililo, y el producto bruto así obtenido se purificó por cromatografía en capa delgada preparativa, se obtuvo el producto deseado  $\overline{P}$ . de F. 223-2262C (descomposición) con un rendimiento de 20 mg.

Ejemplo 59

10 Preparación de 17-butirato-21-bromuro de dexametasona (21-bromo-17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

Una mezcla preparada a partir de 25 mg de 17,21-metil-ortobutirato de dexametasona (P. de F. 166-1692C), 1 ml de DMF y 0,08 ml de bromuro de trimetilsililo se trató de un modo similar al descrito en el Ejemplo 55. La recristalización del producto bruto así obtenido en acetona-hexano proporcionó 21 mg del producto puro, P. de F. 221-2242C (descomposición).

EJEMPLO 60

20 Preparación de 17-propionato-21-yoduro de betametasona (9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-21-yodo-16beta-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

25 A una solución de 25 mg de 17,21-etil-orto propionato de betametasona (P. de F. 208-2112C) en 1 ml de DMF, se añadieron 0,08 ml de yoduro de trimetilsililo. Después de mantenerla a temperatura ambiente durante 120 minutos, la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre 30  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío dando el producto bruto. El pro



1 ducto puro se obtuvo por recristalización en acetato de etilo-hexano con un rendimiento de 21 mg.  $\sqrt{P. de F. 167-169^{\circ}C}$  (descomposición)7.

Ejemplo 61

5 Preparación de 17-butilato-21-yoduro de betametasona (17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-21-yodo-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una solución de 25 mg de 17,21-metil-orto  
butirato de betametasona (P. de F. 148°C) disueltos en 1  
10 ml de DMF, se añadieron 0,08 ml de yoduro de trimetilsililo. Después del tratamiento de la mezcla de reacción por un método similar al descrito en el Ejemplo 60, se obtuvo el producto puro (P. de F. 161-163°C) con un rendimiento de 22 mg.

15 Ejemplo 62

Preparación de 17-propionato-21-yoduro de dexametasona (9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-21-yodo-16alfa-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

Una mezcla preparada a partir de 25 mg de  
20 17,21-etil-ortopropionato de dexametasona (P. de F. 219-221°C), 1 ml de DMF y 0,08 ml de yoduro de trimetilsililo se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 60. La recristalización del producto bruto en acetona-hexano proporcionó 23 mg del producto puro, P. de F. 222-223°C  
25 (descomposición).

Ejemplo 63

Preparación de 17-propionato-21-fluoruro de betametasona (9alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

30 A una solución de 25 mg de 17,21-etil-orto-



1 propionato de betametasona (P. de F. 208-211°C) en 1 ml de  
DMF, se añadieron 0,1 ml de fluoruro de trimetilsililo. Des  
pués de mantenerla a temperatura ambiente durante 2 horas,  
la mezcla se vertió sobre agua con hielo, se secó sobre  
5  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a vacío dando el producto bruto. Este  
se recristalizó en acetona-hexano proporcionando 21 mg del  
producto puro, P. de F. 221-224°C.

Ejemplo 64

10 Preparación de 17-butirato-21-fluoruro de  
betametasona (17alfa-butiriloxi-9alfa,21-difluoro-11beta-  
hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una solución de 25 mg de 17,21-metil-orto  
butirato de betametasona (P. de F. 148°C) en 1 ml de DMF,  
se añadieron 0,1 ml de fluoruro de trimetilsililo. Cuando  
15 la mezcla se hizo reaccionar de un modo similar al descrito  
en el Ejemplo 63, se obtuvo el producto puro, (P. de F. 246-  
248°C) con un rendimiento de 20 mg.

Ejemplo 65

20 Preparación de 17-acetato-21-fluoruro de  
betametasona (17alfa-acetoxi-9alfa,21-difluoro-11beta-hidro-  
xi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

Cuando una mezcla preparada a partir de 25  
mg de 17,21-etil-ortoacetato de betametasona (P. de F. 156-  
157°C), 1,0 ml de DMF y 0,1 ml de fluoruro de trimetilsili-  
25 lo se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo  
63, se obtuvo el producto puro (P. de F. 248-251°C) por re-  
cristalización en acetato de etilo-hexano con un rendimien-  
to de 22 mg.

Ejemplo 66

30 Preparación de 17-propionato-21-fluoruro de



1 dexametasona (9alfa,21-difluoro-11beta-hidroxi-16beta-me-  
til-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

Cuando una mezcla preparada a partir de 25 mg  
de 17,21-etil-ortopropionato de dexametasona (P. de F. 219-  
5 221°C), 1 ml de DMF y 0,1 ml de fluoruro de trimetilsililo  
se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo  
65, se obtuvo el producto bruto. La recristalización en ace-  
tona-hexano dió 21 mg del producto puro. (P. de F. 218-222  
°C).

10 Ejemplo 67

Preparación de 17-acetato-21-cloruro de hidro-  
cortisona (17alfa-acetoxi-21-cloro-4-pregno-11beta-ol-  
3,20-diona

A una solución de 17,21-metil-ortoacetato de  
15 hidrocortisona [17alfa-21-(1'-metoxi-1'-metil-metilendioxi)-  
4-pregno-11beta-ol-3,20-diona] (300 mg, P. de F. 222-224  
°C) disuelta en dimetilformamida (abreviado en lo que sigue  
DMF) (5 mg), se añadió cloruro de acetilo (0,5 ml). La mez-  
cla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente du-  
20 rante 1 hora. Después la mezcla de reacción se concentró  
a vacío, y se añadió una mezcla de acetona-hexano-éter iso-  
propílico al residuo. Los cristales brutos así obtenidos se  
recristalizaron en el mismo disolvente. Rendimiento 275 mg,  
P. de F. 253-254°C.

25 Ejemplo 68

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
hidrocortisona (21-cloro-17alfa-propioniloxi-4-pregnen-11be-  
ta-ol-3,20-diona)

A una solución de 17,21-etil-ortopropionato de  
30 hidrocortisona [17alfa,21-(1'-etoxi-1'-etil-metilendioxi)-4-



1 pregneno-11beta-ol-3,20-diona $\bar{7}$  (120 mg, P. de F. 182,5-  
183,5°C) disueltos en DMF (2 ml), se añadió cloruro de pro-  
pionilo (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a  
5 temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación la mez-  
cla de reacción se concentró a vacío dando el producto bru-  
to, que se recristalizó en acetona-hexano. Rendimiento 113  
mg. P. de F. 225-227°C.

#### Ejemplo 69

10 Preparación de 17-butilato-21-cloruro de hi-  
drocortisona (17alfa-butiriloxi-21-cloro-4-pregнено-11be-  
ta-ol-3,20-diona).

A una solución de 17,21-metil-ortobutilato  
de hidrocortisona  $\bar{1}$ 7alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilen-  
dioxi)-4-pregнено-11beta-ol-3,20-diona $\bar{7}$  (140 mg, P. de F.  
15 185,5-187,5°C) disuelto en DMF (2,5 ml), se añadió cloruro  
de acetilo (0,25 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar  
a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación la  
mezcla de reacción se concentró a vacío dando el producto  
bruto, que se recristalizó en acetona-hexano. Rendimiento  
20 140 mg, P. de F. 193-196°C.

#### Ejemplo 70

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de hidro-  
cortisona(17alfa-valeriloxi-21-cloro-4-pregнено-11beta-ol-  
3,20-diona).

25 A una solución de 17,21-metil-ortovalerato de  
hidrocortisona  $\bar{1}$ 7alfa,21-(1'-metoxi-1'-butil-metilendioxi)  
-4-pregнено-11beta-ol-3,20-diona $\bar{7}$  (60 mg, P. de F. 163-  
165°C) disuelto en DMF (1 ml), se añadió cloruro de isobuti-  
rilo (0,1 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a tem-  
30 peratura ambiente durante 50 minutos y a continuación se eva



1 poró a vacío dando el producto bruto, que se recrystalizó en acetona-hexano-éter isopropílico. Rendimiento 55 mg, P. de F. 154-156°C.

Ejemplo 71

5 Preparación de 17-caproato-21-cloruro de hidrocortisona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-4-pregнено-11beta-ol-3,20-diona).

A una solución de 17,21-metil-ortocaproato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-pentil-metilen-  
10 dioxi)-4-pregнено-11beta-ol-3,20-diona] (90 mg, P. de F. 119-120°C) disuelto en DMF (1,5 ml) se añadió cloruro de caproilo (0,15 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó a vacío, dando el producto bruto, que se recrystalizó en ace-  
15 tona-hexano-éter isopropílico. Rendimiento 82 mg. P. de F. 163-167°C.

Ejemplo 72

20 Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de hidrocortisona (17alfa-benzoiloxi-21-cloro-4-pregнено-11beta-ol-3,20-diona).

A una solución de 17,21-metil-ortobenzoato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-fenil-metilendio-  
25 xi)-4-pregнено-11beta-ol-3,20-diona] (60 mg, P. de F. 208-210°C) disuelto en DMF (1,2 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 70 minutos, y a continuación se evaporó a vacío dando el producto, que se recrystalizó en aceto-  
na-hexano. Rendimiento 54,5 mg, P. de F. 226-228°C.

Ejemplo 73

30 Preparación de 17-ciclopentanocarboxilato-21-



1 cloruro de hidrocortisona (17alfa-ciclopentanocarboniloxi-  
21-cloro-4-pregнено-11beta-ol-3,20-diona).

5 A una solución de 17,21-metil-ortociclopentanocarboxilato de hidrocortisona  $\sqrt{17}$ alfa,21-(1'-ciclopentil-1'-metoxi-metilendioxi)-4-pregнено-11beta-ol-3,20-diona $\sqrt{7}$  (90 mg, P. de F. 197-201°C) disuelto en DMF (1,8 ml), se añadió cloruro de caproilo (0,15 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 70 minutos. A continuación se evaporó el disolvente a vacío dando el producto bruto, que se recristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico. Rendimiento 80 mg, P. de F. 230-235°C.

10 Ejemplo 74

15 En un experimento análogo al del Ejemplo 68, cuando se emplearon cloruro de benzoilo y DMF-dimetilsulfóxido (1:1) en lugar de cloruro de propionilo y DMF, respectivamente, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 112 mg, después de mantener la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 80 minutos por un método similar al descrito en el Ejemplo 68.

20 Ejemplo 75

25 En un experimento análogo al del Ejemplo 68, cuando se emplearon cloruro de acetilo y dimetilsulfóxido en lugar de cloruro de propionilo y DMF, respectivamente, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 114 mg, después de mantener la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 60 minutos por un método similar al descrito en el Ejemplo 68.

Ejemplo 76

30 Un experimento análogo al del Ejemplo 68 empleando cloruro de fenoxiacetilo en lugar de cloruro de pro



1 pionilo proporcionó 112 mg del producto puro después de un  
tratamiento similar.

Ejemplo 77

5 Cuando se llevó a cabo un procedimiento si-  
milar al descrito en el Ejemplo 68, empleando cloruro de  
acetilo y DMF-diclorometano (1:1) en lugar de cloruro de  
propionilo y DMF, respectivamente, se obtuvo el producto  
puro con un rendimiento de 114 mg.

Ejemplo 78

10 Cuando se llevó a cabo un procedimiento si-  
milar al descrito en el Ejemplo 68, empleando cloruro de  
2-fenoxipropionilo y DMF-N-metilpirrolidina (1:1) en lugar  
de cloruro de propionilo y DMF, respectivamente, se obtuvo  
el producto puro con un rendimiento de 112 mg.

15 Ejemplo 79

Cuando se llevó a cabo un procedimiento si-  
milar al descrito en el Ejemplo 68, empleando cloruro de  
p-metilbenzoilo y hexametilfosforamida-cloroformo (1:1) en  
lugar de cloruro de propionilo y DMF, respectivamente, se  
20 obtuvo el producto puro con un rendimiento de 112 mg.

Ejemplo 80

Un experimento análogo al del Ejemplo 68  
con 60 mg de cloruro de coumalilo en lugar de cloruro de  
propionilo como reactivo y 3 ml de DMF como disolvente pro-  
25 porcionó el producto bruto por un tratamiento similar. El  
producto bruto se recrystalizó en acetona-hexano dando 110  
mg del producto puro después de la separación por cromato-  
grafía en capa delgada preparativa.

Ejemplo 81

30 Un experimento análogo al del Ejemplo 68 em-



1 pleando cloruro de fenilacetilo (60 mg) en lugar de cloru-  
ro de propionilo proporcionó 112 mg del producto puro des-  
pués de un tratamiento similar.

Ejemplo 82

5 En un experimento análogo al del Ejemplo 68,  
cuando se emplearon cloruro de bromoacetilo (45 mg) y DMF-  
hexametilfosforamida-tetracloruro de carbono (2:2:1) (1,5  
ml) en lugar de cloruro de propionilo y DMF, respectivamen-  
te, se obtuvo el producto puro a partir del material de  
10 partida (60 mg) con un rendimiento de 56 mg después de un  
tratamiento similar.

Ejemplo 83

15 En un experimento análogo al del Ejemplo  
68, cuando se emplearon cloruro de ciclohexanocarbonilo  
(0,1 ml) y DMF-dimetilsulfóxido-cloroformo (2:2:1) (1,5 ml)  
en lugar de cloruro de propionilo y DMF, respectivamente,  
se obtuvo el producto puro a partir del material de partida  
(60 mg) con un rendimiento de 57 mg después de un tratamien-  
to similar.

20 Ejemplo 84

Cuando se llevó a cabo un procedimiento si-  
milar al descrito en el Ejemplo 69 empleando cloruro de clo-  
roacetilo (0,22 ml) en lugar de cloruro de acetilo, el mate-  
rial de partida (120 mg) y DMF (2,2 ml), respectivamente,  
25 se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 112 mg.

Ejemplo 85

30 Un experimento análogo al del Ejemplo 84  
empleando cloruro de dicloroacetilo (100 mg) en lugar de  
cloruro de acetilo proporcionó 113 mg del producto puro des-  
pués de un tratamiento similar.



1 Ejemplo 86

Un experimento análogo al del Ejemplo 69 em-  
pleando el material de partida (60 mg), cloruro de crotoni-  
lo (48 mg) en lugar de cloruro de acetilo como reactivo y  
5 dimetilsulfóxido (0,3 ml) en lugar de DMF como disolvente  
proporcionó el producto bruto por un tratamiento similar.  
El producto bruto se recristalizó en acetona-hexano dando  
50 mg del producto puro después de la separación por cromatografía en capa delgada preparativa.

10 Ejemplo 87

Un experimento análogo al del Ejemplo 86 em-  
pleando cloruro de cinamoilo en lugar de cloruro de crotoni-  
lo proporcionó 51 mg del producto puro después de un trata-  
miento similar.

15 Ejemplo 88

En un procedimiento análogo al del Ejemplo  
69, al material de partida (90 mg) disuelto en dimetilsul-  
fóxido-hexametilfosforamida-diclorometano (2:2:1) (2 ml),  
se añadió cloruro de naftoilo (10 mg). La mezcla de reac-  
20 ción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 75 mi-  
nutos. A continuación, después de adsorción directa sobre  
placas de cromatografía en capa delgada (gel de sílice), la  
mezcla de reacción se sometió a cromatografía en capa delga-  
da preparativa. La recristalización del producto bruto en  
25 acetona-hexano dió el producto puro. Rendimiento 78 mg.

Ejemplo 89

En un experimento análogo al del Ejemplo 88,  
a una solución del material de partida (30 mg) disuelto en  
N-metilpirrolidona-diclorometano (5:1) (1 ml) se añadió clo-  
30 ruro de acetilo (28 mg). La mezcla de reacción se dejó repo-



1 sar a temperatura ambiente durante 55 minutos. A continua-  
ción la mezcla de reacción se trató por un método similar  
al descrito en el Ejemplo 87. Rendimiento 27 mg.

Ejemplo 90

5 Cuando se llevó a cabo un procedimiento si-  
milar al descrito en el Ejemplo 70 empleando dimetilsulfó-  
xido (1,2 ml) y cloruro de pivaloilo en lugar de DMF y clo-  
ruro de isobutirilo, respectivamente, se obtuvo el produc-  
to puro con un rendimiento de 56 mg.

10 Ejemplo 91

Un experimento análogo al del Ejemplo 70 em-  
pleando cloruro de n-undecanoilo (0,06 ml) en lugar de clo-  
ruro de isobutirilo, el material de partida (30 mg) y DMF  
(0,6 ml) proporcionó el producto bruto por separación de  
15 cromatografía en capa delgada preparativa después de mante-  
ner la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante  
80 minutos. El producto bruto se recrystalizó luego en ace-  
tona-hexano-éter isopropílico dando 26 mg del producto pu-  
ro.

20 Ejemplo 92

En un experimento análogo al del Ejemplo 72,  
a una solución del material de partida (30 mg) disuelto en  
DMF-dimetilsulfóxido (1:1) (0,6 ml), se añadió cloruro de  
n-undecanoilo (0,08 ml). La mezcla de reacción se dejó repo-  
25 sar a temperatura ambiente durante 90 minutos.

A continuación la mezcla de reacción se some-  
tió a cromatografía en capa delgada preparativa dando el  
producto bruto que se trató por un método similar al descri-  
to en el Ejemplo 72. Rendimiento 26 mg.

30

---



1 Ejemplo 93

Cuando se llevó a cabo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 92 empleando DMF-cloroformo (3:1) (0,6 ml) y cloruro de n-octanoilo (0,07 ml) en lugar de DMF-dimetilsulfóxido (1:1) y cloruro de n-undecanoilo, respectivamente, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 26,5 mg.

5 Ejemplo 94

Un experimento análogo al del Ejemplo 93 empleando cloruro de ometilbenzoilo en lugar de cloruro de n-octanoilo proporcionó 24,5 mg del producto puro después de un tratamiento similar.

10 Ejemplo 95

Preparación de 17-acetato-21-cloruro de prednisolona (17alfa-acetoxi-21-cloro-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

A una solución de 17,21-metil-ortoacetato de prednisolona  $\Delta^1$ 7alfa,21-(1'-metoxi-1'-metil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona) (60 mg, P. de F. 185-188°C) disuelto en DMF (1,2 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,12 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se concentró a vacío dando el producto bruto, que se recristalizó en acetona. Rendimiento 57 mg.

20 Ejemplo 96

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de prednisolona (21-cloro-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

Un experimento análogo al del Ejemplo 95 empleando 17,21-etil-ortopropionato de prednisolona  $\Delta^1$ 7alfa,

30



1 21-(1'-etoxi-1'-etil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-  
hidroxi-3,20-diona (60 mg, P. de F. 180-184°C) proporcionó  
5 mg del producto puro después de un tratamiento similar.

Ejemplo 97

5 Preparación de 17-butilato-21-cloruro de  
prednisolona (17alfa-butiloxi-21-cloro-pregna-1,4-dieno-  
11beta-hidroxi-3,20-diona)

A una solución de 17,21-metil-ortobutilato  
de prednisolona (17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendio-  
10 xi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona) (60 mg, P.  
de F. 165-168°C) disuelto en dimetilsulfóxido (1,2 ml) se  
añadió cloruro de m-metil-benzoilo (0,1 ml). La mezcla de  
reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60  
minutos. A continuación la mezcla de reacción se sometió a  
15 cromatografía de capa delgada preparativa dando el producto  
bruto, que se recristalizó en acetona-hexano. Rendimiento  
55 mg, P. de F. 198-200°C.

Ejemplo 98

20 Preparación de 17-valerato-21-cloruro de  
prednisolona (21-cloro-17alfa-valeriloxi-pregna-1,4-dieno-  
11beta-hidroxi-3,20-diona).

A una solución de 17,21-metil-ortovalerato  
de prednisolona (17alfa,21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendio-  
25 xi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona) (30 mg, P.  
de F. 157-159°C) disuelto en N-metilpirrolidona-DMF-tetra-  
cloruro de carbono (2:2:1) (0,08 ml), se añadió cloruro de  
m-clorobenzoilo (30 mg). La mezcla de reacción se dejó repo-  
sar a temperatura ambiente durante 80 minutos. A continua-  
ción la mezcla de reacción se sometió a cromatografía en ca-  
30 pa delgada preparativa dando el producto bruto, que se re-



1 cristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico. Rendimien-  
to 25 mg, P. de F. 191-193°C.

Ejemplo 99

5 Preparación de 17-caproato-21-cloruro de  
prednisolona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-pregna-1,4-dieno-  
11beta-hidroxi-3,20-diona).

(a) A una solución de 17,21-metil-ortocaproa-  
to de prednisolona  $\sqrt{17}$ alfa,21-(1'-metoxi-1'-péntil-metilen-  
dioxo)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona) (60 mg,  
10 P. de F. 137-141°C) disuelto en hexametilfosforamida-diclo-  
rometano (3:1), se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml). La  
mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente  
durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se  
vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El  
15 extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 2%  
y luego exhaustivamente con agua, se secó sobre sulfato de  
sodio y se concentró a vacío dando el producto, que se re-  
cristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico. Rendimien-  
to 52 mg, P. de F. 199-201°C.

20 (b) Cuando se llevó a cabo un procedimiento  
similar al descrito en (a) empleando DMF y cloruro de vale-  
rilo en lugar de hexametilfosforamida-diclorometano (3:1) y  
cloruro de acetilo, respectivamente, se obtuvo el producto  
puro con un rendimiento de 54 mg.

25 (c) Cuando se llevó a cabo un procedimiento  
similar al descrito en (a) empleando DMF y cloruro de iso-  
valerilo en lugar de hexametilfosforamida-diclorometano  
(3:1) y cloruro de acetilo, respectivamente, se obtuvo el  
producto puro con un rendimiento de 53 mg.

30 (d) Cuando se llevó a cabo un procedimiento



1 similar al descrito en (a) empleando DMF y cloruro de n-te  
tradecanoilo en lugar de hexametilfosforamida-diclorometano  
(3:1) y cloruro de acetilo, respectivamente, se obtuvo el  
producto puro con un rendimiento de 52 mg.

5 (e) En un experimento análogo al de (a), a  
una solución de material de partida (30 mg) disuelto en DMF  
(0,6 ml), se añadió cloruro de caproilo (0,05 ml). La mez-  
cla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente du-  
rante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se  
10 adsorbió directamente sobre placas de gel de sílice para  
cromatografía en capa delgada. La placa se desarrolló con  
una mezcla de benceno-acetona. La zona de adsorción que co-  
rresponde a un valor de Rf del producto se recogió con ayu-  
da de una lámpara UV. El compuesto se extrajo con una mez-  
15 cla de cloroformo-metanol (4:1) y el extracto se concentró  
a vacío. El producto bruto así obtenido se recrystalizó en  
acetona-hexano-éter isopropílico dando 25 mg de la muestra  
pura.

#### Ejemplo 100

20 En un experimento análogo al del Ejemplo 95,  
se empleó cloruro de oxalilo (0,08 ml) en lugar de cloruro  
de acetilo. La mezcla de reacción se dejó reposar a tempe-  
ratura ambiente durante 45 minutos. Esta se vertió sobre  
agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se  
25 lavó con solución de bicarbonato de sodio al 2% y agua y se  
secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el  
producto bruto, que se recrystalizó en acetona. Rendimiento  
52 mg.

#### Ejemplo 101

30 Un experimento análogo al del Ejemplo 96 em



1 pleando cloruro de ftalilo (5,5 mg) en lugar de cloruro de  
acetilo proporcionó el producto bruto después de mantener  
la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 mi-  
nutos por un tratamiento similar. El producto bruto se re-  
5 cristalizó en acetona dando 52 mg del producto puro.

#### Ejemplo 102

En un experimento análogo al del Ejemplo 97,  
cuando se emplearon DMF y cloruro de sebacilo (5,5 mg) en  
lugar de dimetilsulfóxido y cloruro de m-metilbenzoilo, res-  
10 pectivamente, se obtuvo el producto puro con un rendimiento  
de 51 mg después de mantener la mezcla de reacción a tempe-  
ratura ambiente durante 70 minutos por el método que se ha  
descrito en el Ejemplo 97.

#### Ejemplo 103

15 Preparación de 17-acetato-21-cloruro de dexa-  
metasona (17alfa-acetoxi-21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-metil-  
pregna-14-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

(a) A una solución de 17,21-metil-ortoaceta-  
to de dexametasona [9alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa,21-  
20 (1'-metoxi-1'-metil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-  
hidroxi-3,20-diona] (120 mg, P. de F. 200-202aC) disuelto  
en DMF (2,4 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,24 ml). La  
mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente  
durante 65 minutos. A continuación la mezcla de reacción se  
25 vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El  
extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 2%  
y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a va-  
cío dando el producto bruto, que se recristalizó en acetona-  
hexano-éter isopropílico. Rendimiento 114 mg, P. de F. 262-  
30 263aC (descomposición).



1976

1 (b) Cuando se llevó a cabo un procedimiento  
similar al descrito en (a) empleando DMF-cloroformo (2:1)  
y cloruro de m-bromobenzoilo (100 mg) en lugar de DMF y clo  
5 ro de acetilo, respectivamente, se obtuvo el producto pu  
ro con un rendimiento de 110 mg.

(c) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do el material de partida (30 mg), dimetilsulfóxido (0,6  
ml) en lugar de DMF como disolvente y dicloruro de fumarilo  
(30 mg) en lugar de cloruro de acetilo como reactivo propor  
10 cionó el producto bruto después de la separación directamen  
te por cromatografía en capa delgada preparativa de la mez  
cla de reacción. El producto bruto se recristalizó en ace  
tona-hexano-éter isopropílico dando 24 mg del producto pu  
ro.

15 Ejemplo 104

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
dexametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa-  
propioniloxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

(a) A una solución de 17,21-etil-ortopropio  
20 nato de dexametasona [9alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa,21-  
(1'-etoxi-1'-etil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hi-  
droxi-3,20-diona) (60 mg, P. de F. 219-2212C) disuelto en  
DMF (1,2 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml). La mez  
cla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente duran  
25 te 65 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua  
con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó  
con solución de bicarbonato de sodio al 2% y luego exhaus  
tivamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se con  
centró a vacío dando el producto bruto, que se recristalizó  
30 en una mezcla de acetona-hexano. Rendimiento 53 mg, P. de F.



1 241-2430C.

(b) Un experimento análogo al de (a) empleando cloruro de adipilo (50 mg) en lugar de cloruro de acetilo proporcionó 55 mg del producto puro después de un  
5 tratamiento similar.

(c) Un experimento análogo al de (a) empleando cloruro de adamantanocarbonilo (60 mg) en lugar de cloruro de acetilo proporcionó el producto bruto por separación de cromatografía en capa delgada preparativa de la  
10 mezcla de reacción. El producto bruto se recrystalizó en una mezcla de acetona-hexano dando 52 mg del producto puro.

(d) Un experimento análogo al de (a) empleando cloruro de cloroacetilo en lugar de cloruro de acetilo proporcionó 54 mg del producto puro después de un tra-  
15 tamiento similar.

(e) Un experimento análogo al de (a) empleando DMF-cloroformo (1:1) y cloruro de benzoilo en lugar de DMF y cloruro de acetilo, respectivamente, proporcionó 52 mg del producto puro después de un tratamiento simi-  
20 lar.

(f) Un experimento análogo al de (a) empleando dimetilsulfóxido y cloruro de butirilo en lugar de DMF y cloruro de acetilo, respectivamente, proporcionó 53 mg del producto puro después de un tratamiento similar.

(g) Un experimento análogo al de (a) empleando DMF-hexametilfosforamida-tetracloruro de carbono (3:2:1) y cloruro de ciclohexenocarbonilo en lugar de DMF y cloruro de acetilo, respectivamente, proporcionó 52 mg del producto puro después de la separación por cromatografía en capa delgada preparativa después de un tratamiento  
30



1 similar.

Ejemplo 105

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de dex-  
xametasona (17alfa-butiriloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-  
5 metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

(a) A una solución de 17,21-metil-ortobuti-  
rato de dexametasona 9alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa,21-  
(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-  
hidroxi-3,20-diona 7 (60 mg, P. de F. 166-1699C) disuelto en  
10 dimetilsulfóxido (1,2 ml), se añadió cloruro de acetilo  
(0,10 ml), la mezcla de reacción se dejó reposar a tempera-  
tura ambiente durante 60 minutos. A continuación la mezcla  
de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo  
con cloroformo. El extracto se lavó con solución de bicar-  
15 bonato de sodio al 2% y luego exhaustivamente con agua, se  
secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el  
producto bruto, que se recristalizó en acetona-hexano. Ren-  
dimiento 56 mg, P. de F. 230-2322C (descomposición).

(b) Un experimento análogo al de (a) em-  
20 pleyando DMF y cloruro de bromoacetilo en lugar de dimetil-  
sulfóxido y cloruro de acetilo, respectivamente, proporcio-  
nó 55 mg del producto puro después de un tratamiento simi-  
lar.

(c) Un experimento análogo al de (a) em-  
25 pleyando DMF y cloruro de metacrililoilo (60 mg) en lugar de  
dimetilsulfóxido y cloruro de acetilo, respectivamente,  
proporcionó 51 mg del producto puro después de un trata-  
miento similar.

(d) Un experimento análogo al de (a) em-  
30 pleyando dimetilsulfóxido-hexametilfosforamida (1:1) y cloru



1 ro de succinilo (60 mg) en lugar de dimetilsulfóxido y clo-  
ruro de acetilo, respectivamente, proporcionó 50 mg del  
producto puro después de un tratamiento similar.

(e) Un experimento análogo al de (a) em-  
5 pleando DMF-diclorometano (2:1) y cloruro de cumarilo (40  
mg) en lugar de dimetilsulfóxido y cloruro de acetilo, res-  
pectivamente, proporcionó 51 mg del producto puro después  
de un tratamiento similar.

Ejemplo 106

10 Preparación de 17-valerato-21-cloruro de de-  
xametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa-vale-  
riloxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona)

(a) A una solución de 17,21-metil-ortovalera-  
to de dexametasona 9alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa-21-  
15 (1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-  
hidroxi-3,20-diona 7 (30 mg, P. de F. 157-161°C) disuelto en  
hexametilfosforamida-diclorometano (2:1), se añadió cloru-  
ro de acetilo (0,05 ml). La mezcla de reacción se dejó re-  
posar a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continua-  
ción la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo  
20 y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solu-  
ción de bicarbonato de sodio al 2% y luego exhaustivamente  
con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a  
vacío, dando el producto bruto, que se recristalizó en ace-  
25 tona-hexano. Rendimiento 26 mg, P. de F. 193-195°C.

(b) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do DMF y cloruro de benzoilo en lugar de hexametilfosfora-  
mida-diclorometano (2:1) y cloruro de acetilo, respectiva-  
mente, proporcionó 25 mg del producto puro después de un tra-  
30 tamiento similar.



1 (c) Un experimento análogo al de (b) emplean  
do cloruro de 2-fenoxi-propionilo en lugar de cloruro de  
benzoilo proporcionó 26 mg del producto puro después de un  
tratamiento similar.

5 (d) Un experimento análogo al de (b) emplean  
do cloruro de 4-fenil-butirilo en lugar de cloruro de ben-  
zoilo proporcionó 25 mg del producto puro después de un tra-  
tamiento similar.

Ejemplo 107

10 Preparación de 17-acetato-21-cloruro de beta-  
metasona (17alfa-acetoxi-21-cloro-9alfa-fluoro-16beta-metil  
-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona)

(a) A una solución de 17,21-metil-ortoacetato  
de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-(1'-me-  
15 toxi-1'-metil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidro-  
xi-3,20-diona $\overline{7}$  (60 mg, P. de F. 156-157°C) disuelto en DMF  
(1,2 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,12 ml). La mezcla  
de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante  
60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se vertió  
20 sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extrac-  
to se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 2% y lue-  
go completamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y  
se concentró a vacío dando el producto bruto, que se recris-  
talizó en acetona-hexano. Rendimiento 57 mg, P. de F. 226-  
25 229°C.

(b) Un experimento análogo al (a) empleando  
cloruro de cloroacetilo en lugar de cloruro de acetilo pro-  
porcionó 56 mg del producto puro después de un tratamiento  
similar.

30 (c) Cuando se llevó a cabo un procedimiento



1 similar al descrito en (a) empleando DMF-dimetilsulfóxido-  
cloroformo (2:2:1) y cloruro de oleoilo en lugar de DMF  
y cloruro de acetilo, respectivamente, y la mezcla de reac-  
ción se trató durante 80 minutos, se obtuvo el producto pu-  
5 ro con un rendimiento de 55 mg.

(d) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do cloruro de 3-fenil-propionil en lugar de cloruro de ace-  
tilo proporcionó 55 mg del producto puro por un tratamiento  
similar.

10 (e) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do dimetilsulfóxido y cloruro de etilfenilo en lugar de DMF  
y cloruro de acetilo, respectivamente, proporcionó 54 mg del  
producto puro después de un tratamiento similar.

Ejemplo 108

15 Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa-  
propioniloxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

(a) A una solución de 17,21-etil-ortopropio-  
nato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-  
20 (1'-etil-1'-etoxi-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hi-  
droxi-3,20-diona $\overline{7}$  (60 mg, P. de F. 208-2112C) disuelto en  
DMF (1,2 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml). La mez-  
cla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente du-  
rante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se  
25 vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo-di-  
clorometano (1:1). El extracto se lavó con solución de bi-  
carbonato de sodio al 2%, y luego completamente con agua,  
se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dan-  
do el producto bruto, que se recristalizó en acetona-hexa-  
30 no. Rendimiento 57 mg, P. de F. 193-1962C.



1 (b) En experimento análogo al de (a) emplean  
do cloruro de bromoacetilo en lugar de cloruro de acetilo  
proporcionó 55 mg del producto puro después de un tratamien  
to similar.

5 (c) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de cloruro de  
acetilo proporcionó 53 mg del producto puro después de un  
tratamiento similar.

10 (d) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do DMF-N-metilpirrolidona-diclorometano (2:2:1) y cloruro  
de propionilo en lugar de DMF y cloruro de acetilo, respec  
tivamente, proporcionó 54 mg del producto puro después de  
un tratamiento similar.

15 (e) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do cloruro de n-pentanocarbonilo en lugar de cloruro de ace  
tilo proporcionó 55 mg del producto puro después de un tra  
tamiento similar.

20 (f) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do dimetilsulfóxido y cloruro de p-ftaloilo en lugar de DMF  
y cloruro de acetilo, respectivamente, proporcionó 52 mg  
del producto puro después de un tratamiento similar.

25 (g) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do DMF-cloroformo (2:1) y cloruro de p-ftaloilo y éster mo  
nometílico (60 mg) en lugar de DMF y cloruro de acetilo,  
respectivamente, proporcionó 51 mg del producto puro por se  
paración por cromatografía en capa delgada preparativa des  
pués de un tratamiento similar.

30 (h) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do cloruro de 3-metil-3-fenil-propionilo en lugar de cloru  
ro de acetilo proporcionó 48 mg del producto puro después



1 de un tratamiento similar.

(i) Cuando se llevó a cabo un procedimiento similar al descrito en (a) empleando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de acetilo, y se trató la mezcla de reacción durante 80 minutos, se obtuvo el producto bruto. El producto bruto se recrystalizó en una mezcla de acetona-hexano dando 54 mg del producto puro después de separación por cromatografía en capa delgada preparativa.

Ejemplo 109

10 Preparación de 17-isobutirato-21-cloruro de betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-17alfa-isobutiriloxi-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

(a) A una solución de 17,21-metil-ortoisobutirato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-  
 15 (1'-isopropil-1'-metil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona $\overline{7}$  (60 mg, P. de F. 1732C) disuelto en DMF (1,2 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se  
 20 vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo-diclorometano (1:1) El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 2% y a continuación completamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el producto bruto, que se recrystalizó en acetona-hexano. Rendimiento 55 mg, P. de F. 193-1942C.

(b) Un experimento análogo al de (a) empleando cloruro de 3-metil-4-fenil-butirilo en lugar de cloruro de acetilo proporcionó el producto bruto por un tratamiento similar. El producto bruto se recrystalizó en acetona-hexano dando 52 mg del producto puro después de la separación

30



1 por cromatografía en capa delgada preparativa.

(c) Un experimento análogo al de (b) emplean  
do cloruro de 4-metil-4-fenil-butirilo en lugar de cloruro  
de 3-metil-4-fenil-butirilo proporcionó 51 mg del producto  
5 puro después de un tratamiento similar.

(d) Cuando se llevó a cabo un procedimiento  
similar al descrito en (a) empleando cloruro de oxaloilo  
en lugar de cloruro de acetilo y la mezcla de reacción se  
trató durante 45 minutos, se obtuvo el producto puro con  
10 un rendimiento de 50 mg.

Ejemplo 110

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de beta-  
metasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa-valeri-  
loxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

15 (a) A una solución de 17,21-metil-ortovalera-  
to de betametasona 9alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-  
(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-  
hidroxi-3,20-diona7 (60 mg, P. de F. 152-154°C) disuelto  
20 en DMF (1,2 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,12 ml). La  
mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente  
durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se  
vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El  
extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 2%  
25 y a continuación exhaustivamente con agua, se secó sobre  
sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el producto  
bruto, que se recristalizó en acetona-hexano-éter isopropí-  
lico. Rendimiento 55 mg, P. de F. 197-201°C.

(b) Cuando se llevó a cabo un procedimiento  
similar al descrito en (a) empleando DMF-diclorometano (1:  
30 1) y cloruro de dicloroacetilo en lugar de DMF y cloruro de



1 acetilo, respectivamente, y se trató la mezcla de reacción durante 55 minutos, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 51 mg.

(c) Un experimento análogo al de (a) empleando 5 cloruro de butirilo en lugar de cloruro de acetilo proporcionó 51 mg del producto puro después de un tratamiento similar.

(d) Un experimento análogo al de (a) empleando 10 cloruro de pivaloilo en lugar de cloruro de acetilo proporcionó 51 mg del producto puro después de un tratamiento similar.

(e) Un experimento análogo al de (a) empleando 15 cloruro de m-metilbenzoilo en lugar de cloruro de acetilo, proporcionó 48 mg del producto puro después de un tratamiento similar.

### Ejemplo 111

Preparación de 17-isovalerato-21-cloruro de betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-17alfa-isovaleriloxi-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

20 (a) A una solución de 17,21-metil-ortoisovalerato de betametasona  $\overline{9\alpha\text{-fluoro-16}\beta\text{-metil-17}\alpha\text{-21-(1'-isobutil-1'-metoxi-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11}\beta\text{-hidroxi-3,20-diona}}$  (30 mg, P. de F. 175-1760C) disuelto en DMF (0,8 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,05 25 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 70 minutos. A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 2% y luego exhaustivamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el produc 30



1 to bruto, que se recristalizó en una mezcla de acetona-hexano. Rendimiento 27 mg, P. de F. 231-233°C.

(b) Cuando se llevó a cabo un procedimiento similar al descrito en (a) empleando DMF-diclorometano (2:1) y cloruro de succinilo (50 mg) en lugar de DMF y cloruro de acetilo, respectivamente y la mezcla de reacción se trató durante 50 minutos, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 25 mg.

(c) Cuando se llevó a cabo un procedimiento similar al descrito en (a) empleando cloruro de 2-cloro-4-nitro-benzoilo (50 mg) en lugar de cloruro de acetilo y se trató la mezcla de reacción durante 70 minutos, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 25 mg.

Ejemplo 112

15 Preparación de 17-caproato-21-cloruro de betametasona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

(a) A una solución de 17,21-metil-ortocaproato de betametasona [9alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-(1'-metoxi-1'-pentil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona] (30 mg, P. de F. 148-151°C) disuelto en DMF (0,5 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,05 ml) disuelto en cloroformo (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 2% y luego exhaustivamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el producto bruto, que se recristalizó en acetona-éter. Rendimiento 26,5 mg, P. de F. 175-177°C.



1 (b) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do cloruro de propionilo en lugar de cloruro de acetilo pro-  
porcionó 26 mg del producto puro después de un tratamiento  
similar.

5 (c) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do cloruro de cinamoilo en lugar de cloruro de acetilo pro-  
porcionó 25 mg de producto puro después de un tratamiento  
similar.

Ejemplo 113

10 Preparación de 17-ciclopentanocarboxilato-  
21-cloruro de betametasona (21-cloro-17alfa-ciclopentano-  
carboniloxi-9alfa-fluoro-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-11be-  
ta-hidroxi-3,20-diona).

15 (a) A una solución de 17,21-metil-ortociclo-  
pentanocarboxilato de betametasona [21-cloro-9alfa-fluoro-  
16beta-metil-17alfa,21-(1'-ciclopentil-1'-metoxi-metilendio-  
xi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona] (60 mg, P.  
de F. 163-167°C) disuelto en DMF (1,5 ml) se añadió cloruro  
de acetilo (0,1 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar  
20 a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación la  
mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extra-  
jo con cloroformo. El extracto se lavó con solución de bi-  
carbonato de sodio al 2% y a continuación exhaustivamente  
con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a  
25 vacío dando el producto bruto, que se recristalizó en aceto-  
na-éter. Rendimiento 54 mg, P. de F. 228-231°C.

30 (b) En un experimento análogo al de (a) se  
emplearon DMF-benceno anhidro (1:1) (2 ml) y cloruro de pro-  
pionilo (0,1 ml) en lugar de DMF y cloruro de acetilo, res-  
pectivamente, y la mezcla de reacción se llevó a reflujo du-



1 rante 10 minutos, se diluyó con cloroformo, se vertió sobre  
agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se  
lavó luego con solución de bicarbonato de sodio al 2%, agua,  
se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando  
5 el producto bruto, que se recristalizó en acetona-éter. Ren-  
dimiento 50 mg.

(c) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de cloruro de  
acetilo proporcionó 51 mg del producto puro después de un  
10 tratamiento similar.

Ejemplo 114

Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de beta-  
metasona (21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-metil-17alfa-benzoi-  
loxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

15 (a) A una solución de 17,21-metil-ortobenzoa-  
to de betametasona [9alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-(1'-  
metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11beta-hidro  
xi-3,20-diona] (60 mg, P. de F. 167-172°C) disuelto en DMF  
(1,5 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml). La mezcla  
20 de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante  
30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se vertió  
sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extrac-  
to se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 2% y  
a continuación exhaustivamente con agua, se secó sobre sul-  
25 fato de sodio y se concentró a vacío dando el producto bru-  
to que se recristalizó en una mezcla de acetona-hexano-éter  
isopropílico. Rendimiento 55 mg, P. de F. 233-237°C.

(b) En un experimento análogo al de (a), cuan-  
do se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 10 minutos  
30 por un tratamiento similar, se obtuvo el producto puro con



1 un rendimiento de 48 mg.

(c) Un experimento análogo al de (a) empleando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de acetilo proporcionó 53 mg del producto puro por un tratamiento similar.

5 (d) Cuando se llevó a cabo un procedimiento similar al descrito en (a), empleando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de acetilo y se trató la mezcla de reacción durante 80 minutos, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 50 mg.

10 (e) Un experimento análogo al de (a) empleando cloruro de fenilacetilo en lugar de cloruro de acetilo proporcionó 49 mg del producto puro por un tratamiento similar.

15 (f) Un experimento análogo al de (a) empleando cloruro de n-heptanoilo en lugar de cloruro de acetilo proporcionó 51 mg de producto puro por un tratamiento similar.

20 (g) Un experimento análogo al de (a) empleando cloruro de succinoilo en lugar de cloruro de acetilo proporcionó 50 mg de producto puro por un tratamiento similar.

Ejemplo 115

Preparación de 17alfa-acetoxi-21-cloro-pregn-4-eno-3,20-diona

25 A una solución de 17alfa,21-(1'-metoxi-1'-metil-metilendioxi)-pregn-4-eno-3,20-diona (30 mg, P. de F. 175-177°C) disuelta en DMF (1,2 ml) se añadió cloruro de butirilo (0,1 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 70 minutos. A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución di-

30



1 luida de bicarbonato de sodio y a continuación exhaustiva-  
mente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concen-  
tró a vacío dando el producto bruto, que se recristalizó en  
acetona. Rendimiento 26 mg, P. de F. 218-221°C.

5 Ejemplo 116

Preparación de 17alfa-acetoxi-21-cloro-9beta-  
11beta-óxido-pregn-4-eno-3,20-diona

A una solución de 17alfa,21-(1'-metoxi-1'-me-  
til-metilendioxi)-9beta,11beta-óxido-pregn-4-eno-3,20-diona  
10 (30 mg, P. de F. 157-161°C) disuelta en DMF (1,2 ml) se añ-  
dió cloruro de propionilo (0,1 ml). La mezcla de reacción  
se dejó reposar a temperatura ambiente durante 65 minutos.  
A continuación la mezcla de reacción se trató por un proce-  
dimiento similar al descrito en el Ejemplo 115, dando el  
15 producto bruto, que se recristalizó en acetona-hexano. Ren-  
dimiento 26 mg, P. de F. 196-199°C.

Ejemplo 117

Preparación de 17alfa-benzoiloxi-21-cloro-16-  
beta-metil-9beta,11beta-óxido-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

20 A una solución de 16beta-metil-17alfa,21-(1'-  
metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-9beta,11beta-óxido-pregna-1,4-  
-dieno-3,20-diona (30 mg, P. de F. 148-150°C) disuelto en  
dimetilsulfóxido (1,5 ml), se añadió cloruro de isobutiri-  
lo (0,13 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a tem-  
25 peratura ambiente durante 80 minutos. A continuación se tra-  
tó la mezcla de reacción por un procedimiento similar al  
descrito en el Ejemplo 115 dando el producto bruto que se  
recristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico. Rendi-  
miento 25 mg, P. de F. 146-149°C.

30



1 Ejemplo 118

Preparación de 21-cloro-6alfa,9alfa-difluo-  
ro-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-  
3,20-diona

5 A una solución de 6alfa,9alfa-difluoro-17al-  
fa,21-(1'-etil-1'-metoxi-metilendioxi)-pregna-1,4-dieno-11-  
beta-hidroxi-3,20-diona (30 mg, P. de F. 187-189°C) disuel-  
ta en DMF (1,5 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,13 ml).  
La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambien-  
10 te durante 50 minutos. A continuación la mezcla de reacción  
se trató con un procedimiento similar al descrito en el  
Ejemplo 115 dando el producto bruto, que se recristalizó en  
acetona-éter. Rendimiento 26 mg, P. de F. 227-229°C.

Ejemplo 119

15 Preparación de 9alfa,21-dicloro-16alfa-me-  
til-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-  
3,20-diona

A una solución de 9alfa-cloro-16alfa-metil-  
17alfa,21-(1'-etil-1'-metoxi-metilendioxi)-pregna-1,4-die-  
20 no-11beta-hidroxi-3,20-diona (30 mg, P. de F. 174-178°C) di-  
suelto en DMF-cloroformo (2:1) (1,5 ml), se añadió cloruro  
de propionilo (0,13 ml). La mezcla de reacción se dejó repo-  
sar a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continua-  
ción la mezcla de reacción se trató por un procedimiento si-  
25 milar al descrito en el Ejemplo 115 dando el producto bruto  
que se recristalizó en acetato de etilo-hexano. Rendimiento  
25 mg. P. de F. 202-205°C.

Ejemplo 120

30 Preparación de 17alfa-acetoxi-9alfa,21-diclo-  
ro-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona



1 A una solución de 9alfa-cloro-16beta-metil-  
17alfa,21-(1'-metoxi-1'-metil-metilendioxi)-pregna-1,4-die-  
no-11beta-hidroxi-3,20-diona (60 mg, P. de F. 165-168°C) di-  
suelto en DMF-dimetilsulfóxido-diclorometano (2:2:1) (3 ml),  
5 se añadió cloruro de butirilo (0,2 ml). La mezcla de reac-  
ción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 mi-  
nutos. A continuación la mezcla de reacción se vertió so-  
bre agua con hielo y se extrajo con diclorometano. El ex-  
tracto se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio  
10 y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a va-  
cío dando el producto bruto, que se recristalizó en acetona-  
hexano. Rendimiento 55 mg, P. de F. 230-233°C (descomposi-  
ción).

Ejemplo 121

15 Preparación de 21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-  
hidroxi-17alfa-valeriloxi-pregn-4-eno-3,20-diona

A una solución de 9alfa-fluoro-17alfa,21-(1'-  
butil-1'-metoxi-metilendioxi)-pregna-4-eno-11beta-hidroxi-  
3,20-diona (60 mg, P. de F. 172-175°C) disuelta en DMF-N-me-  
20 tilpirrolidona (1:1) (1,6 ml), se añadió cloruro de butiri-  
lo (0,13 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a tempe-  
ratura ambiente durante 70 minutos. A continuación la mez-  
cla de reacción se trató por un procedimiento similar al  
descrito en el Ejemplo 120 dando 54 mg del producto puro,  
25 P. de F. 210-211°C.

Ejemplo 122

Preparación de 16alfa,17alfa-diacetoxi-21-  
cloro-9alfa-fluoro-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-dio-  
na

30 A una solución de 16alfa-acetoxi-9alfa-fluo-



1 ro-17alfa,21-(1'-etoxi-1'-metil-metilendioxi)-pregna-1,4-  
dieno-3,20-diona (30 mg, P. de F. 193-195°C) disuelta en  
DMF (91,5 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,1 ml). La  
mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente  
5 durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se  
vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El  
extracto se lavó con solución diluida de bicarbonato de so-  
dio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró  
a vacío dando el producto bruto, que se recristalizó en clo-  
10 roformo-metanol. Rendimiento 26 mg, P. de F. 296-299°C.

Ejemplo 123

Preparación de 17alfa-acetoxi-21-cloro-9al-  
fa-fluoro-16alfa-metoxi-pregn-4-eno-3,20-diona

A una solución de 9alfa-fluoro-16alfa-metoxi-  
15 17alfa,21-(1'-etoxi-1'-metil-metilendioxi)-pregna-4-eno-3,20-  
-diona (15 mg, P. de F. 191-195°C) disuelta en dimetilsulfó-  
xido (0,3 ml), se añadió cloruro de propionilo (0,02 ml).  
La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambien-  
te durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción  
20 se sometió directamente a cromatografía en capa delgada pre-  
parativa dando 12 mg del producto puro. P. de F. 241-244°C.

Ejemplo 124

Preparación de 17-acetato-21-bromuro de be-  
tametasona (17alfa-acetoxi-21-bromo-16beta-metil-pregna-1,4-  
25 dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

(a) A una solución de 17,21-metil-ortoaceta-  
to de betametasona (30 mg) disuelto en DMF (0,8 ml), se añá-  
dió bromuro de acetilo (0,1 ml). La mezcla de reacción se  
dejó reposar a temperatura ambiente durante 50 minutos. A  
30 continuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua con



1 hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con  
solución diluida de bicarbonato de sodio y agua, se secó so  
bre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el produc  
to bruto, que se recristalizó en acetato de etilo-hexano.

5 Rendimiento 26 mg, P. de F. 210-212°C.

(b) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do dimetilsulfóxido-cloroformo (5:1) y bromuro de n-valeri-  
lo en lugar de DMF y bromuro de acetilo, respectivamente,  
proporcionó 26 mg del producto puro después de un tratamien  
to similar.

10 Ejemplo 125

Preparación de 17-propionato-21-bromuro de  
betametasona (21-bromo-9alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa-pro-  
pioniloxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

15 (a) A una solución de 17,21-etil-ortopropiona  
to de betametasona (30 mg) disuelto en DMF (0,8 ml), se añ  
dió bromuro de acetilo (0,05 ml). La mezcla de reacción se  
dejó reposar a temperatura ambiente durante 50 minutos. A  
continuación la mezcla de reacción se trató por un procedi-  
miento similar al descrito en el Ejemplo 124 (a) dando el  
20 producto bruto, que se recristalizó en acetona-hexano. Ren-  
dimiento 25 mg, P. de F. 204-206°C.

(b) Un experimento análogo al de (a) emplean  
do bromuro de bromoacetilo en lugar de bromuro de acetilo  
25 proporcionó 24 mg de producto puro después de un tratamien-  
to similar.

(c) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do bromuro de isobutirilo en lugar de bromuro de acetilo pro  
porcionó 22 mg del producto puro después de un tratamiento  
30 similar.

1 Ejemplo 126

Preparación de 17-isobutirato-21-bromuro de betametasona (21-bromo-9alfa-fluoro-17alfa-isobutiriloxi-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

5 (a) A una solución de 17,21-metil-ortoisobutirato de betametasona (30 mg) disuelto en DMF (1 ml), se añadió bromuro de isobutirilo (0,08 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 55 minutos. A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre  
10 agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el producto bruto, que se recristalizó en acetato de etilohexano. Rendimiento 25 mg, P. de F. 183-185°C.

15 (b) Un experimento análogo al de (a) empleando bromuro de acetilo en lugar de bromuro de isobutirilo proporcionó 23 mg del producto puro después de un tratamiento similar.

20 Ejemplo 127

Preparación de 17-butirato-21-bromuro de betametasona (21-bromo-17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

A una solución de 17,21-metil-ortobutirato de betametasona (300 mg) disuelto en DMF (1 ml) se añadió  
25 bromuro de acetilo (0,08 ml). A continuación la mezcla de reacción se trató por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 126 (a) dando 24 mg del producto puro (P. de F. 184-185°C).

30 Ejemplo 128

Preparación de 17alfa-acetoxi-21-bromo-9alfa-



1 cloro-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-  
diona).

5 A una solución de 9alfa-cloro-16beta-metil-  
17alfa,21-(1'-metoxi-1'-metil-metilendioxi)-pregna-1,4-die-  
no-11beta-hidroxi-3,20-diona (30 mg) disuelta en hexametil-  
fosforamida-diclorometano (3:1) (1 ml), se añadió bromuro  
de acetilo (0,08 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar  
a temperatura ambiente durante 50 minutos. A continuación  
10 la mezcla de reacción se trató por un procedimiento similar  
al descrito en el Ejemplo 126 (a) dando el producto bruto,  
que se recristalizó en acetona-hexano. Rendimiento 23 mg,  
P. de F. 213-216°C (descomposición).

Ejemplo 129

15 Preparación de 17-propionato-21-bromuro de  
dexametasona (21-bromo-9alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa-pro-  
pioniloxi-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

20 (a) A una solución de 17,21-etil-ortopropio-  
nato de dexametasona (30 mg) disuelto en DMF (1 ml), se aña-  
dió bromuro de acetilo (0,08 ml). La mezcla de reacción se  
dejó reposar a temperatura ambiente durante 50 minutos. A  
continuuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua con  
hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con  
solución diluida de bicarbonato de sodio y agua, se secó so-  
bre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el produc-  
25 to bruto, que se recristalizó en acetona-hexano. Rendimien-  
to 24 mg. P. de F. 225-227°C. (descomposición).

30 (b) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do bromuro de crotonilo en lugar de bromuro de acetilo pro-  
porcionó 22 mg del producto puro después de un tratamiento  
similar.



1 (c) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do dimetilsulfóxido y cloruro de n-valerilo en lugar de DMF  
y bromuro de acetilo, respectivamente, proporcionó el pro-  
ducto bruto por un tratamiento similar. El producto bruto  
5 se recristalizó en etanol dando 23 mg del producto puro.

Ejemplo 130

Preparación de 17-butilato-21-bromuro de dexa-  
xametasona (21-bromo-17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-16alfa-  
metil-pregna-1,4-dieno-11beta-hidroxi-3,20-diona).

10 A una solución de 17,21-metil-ortobutilato  
de dexametasona (30 mg) disuelto en DMF (1 ml), se añadió  
bromuro de acetilo (0,08 ml). La mezcla de reacción se de-  
jó reposar a temperatura ambiente durante 50 minutos. A con-  
tinuación la mezcla de reacción se trató por un procedimien-  
to similar al descrito en el Ejemplo 129 (a) dando 24 mg de  
15 producto puro.

Ejemplo 131

Preparación de 17-acetato-21-yoduro de beta-  
metasona (17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-21-yodo-11beta-hidro-  
20 xi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una solución de 30 mg de 17,21-metil-orto-  
acetato de betametasona en 1 ml de DMF, se añadieron 0,08  
ml de yoduro de acetilo. Después de mantenerla a temperatu-  
ra ambiente durante 50 minutos, la mezcla de reacción se ver-  
25 tió sobre agua con hielo y se extrajo con diclorometano. El  
extracto se lavó con solución diluida de  $\text{NaHCO}_3$  y agua, se  
secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y luego se evaporó a vacío dando el produc-  
to bruto. El producto puro (P. de F. 168-171°C) se obtuvo  
por recristalización en acetona-hexano con un rendimiento de  
30 24 mg.

1 Ejemplo 132

Preparación de 17-propionato-21-yoduro de betametasona (9alfa-fluoro-21-yodo-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

5 A una solución de 30 mg de 17,21-metil-ortobutirato de betametasona en 1 ml de DMF, se añadieron 0,09 ml de yoduro de acetilo. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 50 minutos y se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 131. El producto puro (P. de F. 167-169°C) se obtuvo por recristalización del producto bruto así obtenido en acetato de etilo-hexano con un rendimiento de 24 mg.

10 Ejemplo 133

Preparación de 17-butilato-21-yoduro de betametasona (17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-21-yodo-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

15 A una solución de 30 mg de 17,21-metil-ortobutirato de betametasona en 1 ml de DMF, se añadieron 0,08 ml de yoduro de acetilo. Cuando la mezcla se hizo reaccionar de forma similar a la descrita en el Ejemplo 132, se obtuvo el producto puro (P. de F. 161-163°C) con un rendimiento de 24 mg.

20 Ejemplo 134

Preparación de 17-propionato-21-yoduro de dexametasona (9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-21-yodo-16alfa-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

25 A una solución de 30 mg de 17,21-etil-ortopropionato de dexametasona en 1 ml de DMF, se añadieron 0,09 ml de yoduro de acetilo. Después de mantenerla a temperatura ambiente durante 50 minutos, la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El ex-

30





1 Ejemplo 137

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de hidrocortisona (17alfa-butililoxi-21-cloro-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona).

5 A una solución de 100 mg de 17,21-metil-orto-  
butirato de hidrocortisona  $\overline{17}$ alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona $\overline{7}$  en 5 ml  
de DMF, se añadió 0,1 ml de oxiclورو de fósforo. La mez-  
cla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minu-  
10 tos y se evaporó a vacío proporcionando el producto bruto.  
La recristalización en acetona-n-hexano proporcionó 92 mg  
del producto puro, P. de F. 192-196°C.

Ejemplo 138

15 Preparación de 17-valerato-21-cloruro de hidrocortisona (21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-valeriloxi-4-pregnen-3,20-diona).

A una solución de 100 mg de 17,21-metil-orto-  
valerato de hidrocortisona  $\overline{17}$ alfa-21-(1'-butil-1'-metoxi-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona $\overline{7}$  en 5 ml  
20 de DMF, se añadió 0,1 ml de oxiclورو de fósforo. La mez-  
cla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minu-  
tos y ésta se evaporó a vacío dando el producto bruto. El  
producto se recristalizó en acetona-n-hexano-éter isopropí-  
lico proporcionando 90 mg de agujas incoloras. P.de F. 154-  
25 156°C.

Ejemplo 139

Preparación de 17-caproato-21-cloruro de hidrocortisona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona).

30 A una mezcla de 100 mg de 17,21-metil-ortoca-



1 proato de hidrocortisona  $\overline{17}$ alfa,21-(1'-metoxi-1'-pentil-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona) (P. de  
F. 119-120°C) en 5 ml de DMF, se añadió 0,1 ml de oxiclورو  
de fósforo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambien-  
5 te durante 30 minutos y ésta se evaporó a vacío dando el  
producto bruto. Por recristalización en acetona-n-hexano-  
éter isopropílico, se obtuvo el producto puro. Rendimiento  
89 mg, P. de F. 163-167°C.

Ejemplo 140

10 Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de hi-  
drocortisona (17alfa-benzoiloxi-21-cloro-11beta-hidroxi-4-  
pregnen-3,20-diona).

A una solución de 100 ml de 17,21-metil-or-  
tobenzoato de hidrocortisona  $\overline{17}$ alfa-21-(1'-metoxi-1'-fenil-  
15 metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (P. de  
F. 208-210°C) en 5 ml de DMF, se añadió 0,1 ml de oxiclورو  
de fósforo. La mezcla se dejó reposar a temperatura am-  
biente durante 40 minutos. A continuación ésta se evaporó  
a vacío dando el producto cristalino. La recristalización  
20 de este producto en acetona-n-hexano dió el producto puro.  
Rendimiento 88 mg, P. de F. 226-229°C.

Ejemplo 141

Preparación de 17-ciclopentanocarboxilato-21-  
cloruro de hidrocortisona (17alfa-ciclopentanocarboniloxi-  
25 21-cloro-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona).

A una mezcla de 100 mg de 17,21-metil-ortoci-  
clopentanocarboxilato de hidrocortisona  $\overline{17}$ alfa,21-(1'-ci-  
clopentil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-  
3,20-diona (P. de F. 197-201°C) en 15 ml de DMF, se añadió  
30 0,1 ml de oxiclورو de fósforo. La mezcla se dejó reposar



1 durante 45 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío dando un producto bruto. Este se recristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico proporcionando agujas incoloras. Rendimiento 89 mg, P. de F. 229-233°C.

5 Ejemplo 142

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de prednisolona (21-cloro-17alfa-propioniloxi-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona)

10 A una solución de 100 mg de 17,21-etil-orto-propionato de prednisolona [17alfa,21-(1'-etil-1'-etoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona] (P. de F. 180-184°C) en 5 ml de DMF, se añadió 0,1 ml de oxiclорuro de fósforo. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío dando un producto bruto. Este se recristalizó en acetona dando el producto puro, rendimiento 92 mg, P. de F. 225-227°C.

15 Ejemplo 143

20 Preparación de 17-butilato-21-cloruro de prednisolona (21-cloro-17alfa-butiriloxi-pregna-1,4-dien-11beta-ol-3,20-diona)

25 A una mezcla de 100 mg de 17,21-metil-ortobutilato de prednisolona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-11beta-ol-pregna-1,4-dieno-3,20-diona] en 5 ml de DMF, se añadió 0,1 ml de oxiclорuro de fósforo. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a vacío dando el producto bruto. Este se cristalizó en acetona-hexano proporcionando 91 mg del producto puro, P. de F. 197-200°C.

30



1 Ejemplo 144

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de prednisolona (21-cloro-17alfa-valeroiloxi-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

5 A una solución de 100 mg de 17,21-metil-orto-  
tovalerato de prednisolona  $\overline{[17\text{alfa}, 21-(1'\text{-butil-1'\text{-metoxi-}}}$   
 $\text{metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona]}$  en  
5 ml de DMF, se añadió 0,1 ml de oxiclóruo de fósforo. La  
mezcla de reacción se dejó reposar durante 30 minutos a tem-  
10 peratura ambiente y se evaporó a vacío dando un producto  
bruto. Este se recristalizó en acetona-hexano-éter isopro-  
pílico dando 91 mg del producto puro. P. de F. 191-193°C.

Ejemplo 145

15 Preparación de 17-caproato-21-cloruro de pred-  
nisolona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-11beta-hidroxi-pregna-  
1,4-dien-3,20-diona).

A una mezcla de 100 mg de 17,21-metil-ortoca-  
proato de prednisolona  $\overline{[17\text{alfa}, 21-(1'\text{-metoxi-1'\text{-pentil-me}}}$   
 $\text{tilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona]}$  (P.  
20 de F. 137-141°C) en 5 ml de DMF, se añadió 0,1 ml de oxiclo-  
ruo de fósforo. La mezcla de reacción se dejó reposar du-  
rante 45 minutos a temperatura ambiente y luego se evaporó  
a vacío dando el producto bruto. Se obtuvo el producto pu-  
ro, P. de F. 199-201°C por recristalización en acetona-hexa-  
25 no-éter isopropílico con un rendimiento de 90 mg.

Ejemplo 146

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
dexametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa-  
metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

30 A una solución de 100 mg de 17,21-etil-orto-



1 propionato de dexametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-17alfa,21-(1'-  
etil-1'-etoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-16alfa-metil-  
pregna-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$ . (P. de F. 219-221°C) en 8 ml  
de DMF, se añadieron 0,12 ml de oxiclóruo de fósforo. Des  
5 pués de mantenerla a temperatura ambiente durante 40 minu-  
tos, la mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el pro-  
ducto bruto. Se obtuvo el producto puro, P. de F. 240-243  
°C, por recristalización en acetona-hexano con un rendi-  
miento de 91 mg.

10 Ejemplo 147

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de de-  
xametasona (17alfa-butiriloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-  
hidroxi-16alfa-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

A una solución de 100 mg de 17,21-metil-orto-  
15 butirato de dexametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16alfa-metil-17alfa-  
21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-preg-  
na-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 166-169°C) en 1,5 ml de  
DMF, se añadieron 0,12 ml de oxiclóruo de fósforo. Después  
de mantenerla a temperatura ambiente durante 45 minutos, la  
20 mezcla de reacción se evaporó a vacío. La recristalización  
del residuo así obtenido en acetona-hexano proporcionó 88  
mg del producto puro. P. de F. 230-232°C (descomposición).

Ejemplo 148

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de dexa-  
25 metasona (21-cloro-9alfa-fluoro-16alfa-metil-11beta-hidroxi-  
17alfa-valeroiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una solución de 100 mg de 17,21-metil-orto-  
valerato de dexametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16al-  
fa-metil-17alfa,21-(1'-metoxi-1'-butil-metilendioxi)-pregna-  
30 1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 157-161°C) en 8 ml de DMF,



1 se añadieron 0,12 ml de oxiclورو de fósforo. La mezcla de  
reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 45  
minutos y luego se evaporó a vacío dando el producto bruto.  
Por recristalización de éste en acetona-hexano, se obtuvo  
5 el producto puro (86 mg), P. de F. 193-196°C.

Ejemplo 149

Preparación de 17-acetato-21-cloruro de beta-  
metasona (17alfa-acetoxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidro-  
xi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

10 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
acetato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16be-  
ta-metil-17alfa,21-(1'-metil-1'-metoxi-metilendioxi)-preg-  
na-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 156-157°C) en 3 ml de  
DMF, se añadieron 0,06 ml de oxiclورو de fósforo. La mez-  
15 cla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente du-  
rante 30 minutos y luego se evaporó a vacío dando el produc-  
to bruto. Por recristalización de éste en acetona-hexano se  
obtuvo el producto puro (46 mg), P. de F. 226,5-230°C.

Ejemplo 150

20 Preparación de 17-propionato-21-cloruro de be-  
tametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-me-  
til-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

A una solución de 100 mg de 17,21-etil-orto-  
propionato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-11be-  
25 ta-hidroxi-17alfa,21-(1'-etil-1'-etoxi-metilendioxi)-pregna-  
1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 208-211°C) en 5 ml de DMF, se  
añadieron 0,12 ml de oxiclورو de fósforo. Después de mante-  
nerla a temperatura ambiente durante 25 minutos, la mezcla  
se evaporó a vacío dando el producto bruto. Se obtuvo el pro-  
30 ducto puro, P. de F. 193-196°C, por recristalización en ace-



1 tona-hexano con un rendimiento de 91 mg.

Ejemplo 151

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de be-  
tametasona (17alfa-butiriloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-  
5 hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una mezcla de 50 mg de 17,21-metil-ortobu-  
tirato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-  
metil-17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-pregna-  
1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 148°C) en 3 ml de DMF, se  
10 añadieron 0,06 ml de oxiclورو de fósforo. Después de man-  
tenerla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mez-  
cla se evaporó a vacío dando el producto bruto. El producto  
puro, P. de F. 171-173°C, se obtuvo por recristalización en  
acetona-hexano con un rendimiento de 44 mg.

15 Ejemplo 152

Preparación de 17-isobutilato,21-cloruro de  
betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-17alfa-isobutiloxi-  
11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona)

A una mezcla de 50 mg de 17,21-metil-ortoiso-  
20 butirato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16be-  
ta-metil-17alfa,21-(1'-isopropil-1'-metoxi-metilendioxi)-  
pregna-1,4-dien-3,20-diona (P. de F. 173°C.) en 3 ml de  
DMF, se añadieron 0,06 ml de oxiclورو de fósforo. La mez-  
cla de reacción se dejó reposar durante 35 minutos a tempe-  
25 ratura ambiente y luego se evaporó a vacío dando el produc-  
to bruto. Se obtuvo el producto puro, P. de F. 192-194°C,  
por recristalización en acetona-hexano con un rendimiento  
de 42 mg.

Ejemplo 153

30 Preparación de 17-valerato-21-cloruro de be-



1 betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-me-  
til-17alfa-valeroiloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
valerato de betametasona [9alfa-fluoro-17alfa,21-(1'-butil-  
5 1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-  
1,4-dien-3,20-diona] (P. de F. 152-154°C) en 2,8 ml de DMF,  
se añadieron 0,06 ml de oxiclورو de fósforo. Después de  
mantenerla a temperatura ambiente durante 55-minutos, la  
mezcla se evaporó a vacío dando el producto bruto. Por re-  
10 cristalización en acetona-hexano-éter isopropílico, se ob-  
tuvo el producto puro, P. de F. 197-201°C, con un rendimien-  
to de 40 mg.

Ejemplo 154

Preparación de 17-isovalerato-21-cloruro de  
15 betametasona (21-cloro-9alfa-fluoro-17alfa-isovaleroiloxi-  
11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
isovalerato de betametasona [9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-  
17alfa,21-(1'-isobutil-1'-metoxi-metilendioxi)-16beta-metil-  
20 pregna-1,4-dieno-3,20-diona] (P. de F. 175-176°C) en 3 ml  
de DMF, se añadieron 0,06 ml de oxiclورو de fósforo. La  
mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente  
durante 40 minutos y luego se evaporó a vacío dando el pro-  
ducto bruto. La recristalización en acetona-hexano-éter iso-  
25 propílico proporcionó 45 mg del compuesto puro, P. de F.  
231-233°C.

Ejemplo 155

Preparación de 17-caproato-21-cloruro de beta-  
metasona (17alfa-caproiloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hi-  
30 droxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).



1 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto  
caproato de betametasona 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16be-  
ta-metil-17alfa,21-(1'-metoxi-1'-pentil-metilendioxi)-preg-  
na-1,4-dieno-3,20-diona<sup>7</sup> (P. de F. 148-151°C) en 2,5 ml de  
5 DMF, se añadieron 0,06 ml de oxiclورو de fósforo. Después  
de mantenerla a temperatura ambiente durante 40 minutos, la  
mezcla de reacción se evaporó a vacío dando el producto bru-  
to. Por recristalización en acetona-éter, se obtuvo el pro-  
ducto puro, P. de F. 175-177°C, con un rendimiento de 39  
10 mg.

#### Ejemplo 156

Preparación de 17-ciclopentanocarboxilato-21-  
cloruro de betametasona (17alfa-ciclopentanocarboniloxi-21-  
cloro-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-  
15 dien-3,20-diona).

A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
ciclopentanocarboxilato de betametasona (9alfa-fluoro-11be-  
ta-hidroxi-16beta-metil-17alfa,21-(1'-ciclopentil-1'-metoxi-  
metilendioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona) (P. de F. 163-167  
20 °C) en 5 ml de DMF, se añadieron 0,06 ml de oxiclورو de  
fósforo. Después de mantenerla a temperatura ambiente duran-  
te 45 minutos, la mezcla se evaporó a vacío dando el sólido  
bruto. La recristalización en acetona-éter proporcionó 38  
mg de producto puro, P. de F. 229-231°C.

#### Ejemplo 157

Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de beta-  
metasona (17alfa-benzoiloxi-21-cloro-9alfa-fluoro-11beta-hi-  
25 droxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una mezcla de 100 mg de 17,21-metil-ortoben-  
30 zoato de betametasona 9alfa-fluoro-11beta-metil-16beta-me-



1 til-17alfa, 21-(1'-metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-pregna-1,4-  
dien-3,20-diona<sup>7</sup> (P. de F. 169-172°C) en 6 ml de DMF, se  
añadieron 0,12 ml de oxiclورو de fósforo. La mezcla de  
5 reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60  
minutos y luego se evaporó a vacío dando el producto bruto.  
Se obtuvo el producto puro, P. de F. 233-257°C, por recris-  
talización en acetona-hexano-éter isopropílico con un ren-  
dimiento de 82 mg.

Ejemplo 158

10 En el procedimiento del Ejemplo 136, cuando  
se empleó como reactivo dicloruro de fenilfosforilo  
( $C_6H_5OPOCl_2$ ) en lugar de oxiclورو de fósforo se obtuvo  
el producto puro, P. de F. 224-227°C con un rendimiento de  
80 mg.

15 Ejemplo 159

En el procedimiento del Ejemplo 136, cuando  
se empleó como reactivo cloruro de difenilfosforilo  
( $(C_6H_5O)_2POCl$ ) en lugar de oxiclورو de fósforo, se obtu-  
vo el producto puro, P. de F. 223-226°C, con un rendimien-  
20 to de 80 mg.

Ejemplo 160

En el procedimiento del Ejemplo 136, cuando  
se empleó como reactivo cloruro metil-fenoxifosfínico  
( $(CH_3)(C_6H_5O)POCl$ ) en lugar de oxiclورو de fósforo se ob-  
25 tuvieron 82 mg de compuesto puro (P. de F. 223-227°C).

Ejemplo 161

En el procedimiento del Ejemplo 136, cuando  
se empleó como reactivo cloruro de metilfenilfosforilo  
( $(CH_3O)(C_6H_5O)POCl$ ) en lugar de oxiclورو de fósforo, se  
30 obtuvieron 81 mg de producto puro, P. de F. 224-227°C.



1 Ejemplo 162

En el procedimiento del Ejemplo 136, cuando se empleó como reactivo dicloruro de etilfosforilo ( $C_2H_5OPOCl_2$ ) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 80 mg.

5 Ejemplo 163

En el procedimiento del Ejemplo 137, cuando se empleó como reactivo cloruro de dietilfosforilo ( $(C_2H_5O)_2POCl$ ) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 85 mg.

10 Ejemplo 164

En el procedimiento del Ejemplo 137, cuando se empleó como reactivo cloruro metilfenilfosfínico ( $(CH_3)(C_6H_5)POCl$ ) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 83 mg.

15 Ejemplo 165

En el procedimiento del Ejemplo 137, cuando se empleó como reactivo cloruro dietilfosfínico ( $(C_2H_5)_2POCl$ ) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo el producto puro, P. de F. 192-196°C, con un rendimiento de 82 mg.

20 Ejemplo 166

En el procedimiento del Ejemplo 137, cuando se empleó como reactivo dicloruro de etilfosfínico ( $C_2H_5POCl_2$ ) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 82 mg.

25 Ejemplo 167

En el procedimiento del Ejemplo 137, cuando se empleó como reactivo dicloruro de fenilfosforilo ( $C_6H_5OPOCl_2$ ) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 80 mg.

30



1 Ejemplo 168

En el procedimiento del Ejemplo 137, cuando se empleó como reactivo oxicloruro de difenilfosforilo ((C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>POCl) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtu-

5 vieron 82 mg del compuesto puro, P. de F. 192-196°C.

Ejemplo 169

En el procedimiento del Ejemplo 137, cuando se empleó como reactivo cloruro de diétilfosforilo ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>POCl) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtu-

10 vo el producto puro con un rendimiento de 84 mg.

Ejemplo 170

En el procedimiento del Ejemplo 138, cuando se empleó como reactivo cloruro dietilfosfínico ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>POCl) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvieron 85 mg del

15 compuesto puro, P. de F. 154-156°C.

Ejemplo 171

En el procedimiento del Ejemplo 140, cuando se empleó como reactivo cloruro de difenilfosforilo ((C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>POCl) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo

20 el producto puro, P. de F. 226-228°C, con un rendimiento de 79 mg.

Ejemplo 172

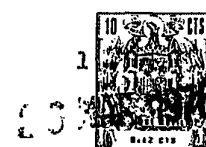
En el procedimiento del Ejemplo 140, cuando se empleó como reactivo cloruro metilfenilfosfínico en lu-

25 gar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 77 mg.

Ejemplo 173

En el procedimiento del Ejemplo 142, cuando se empleó como reactivo dicloruro de fenilfosforilo (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OPOCl<sub>2</sub>) en lugar de oxicloruro de fósforo, se obtuvo

30



1 el producto puro, P. de F. 225-227°C con un rendimiento de  
82 mg.

Ejemplo 174

5 En el procedimiento del Ejemplo 143, cuando  
se empleó como reactivo cloruro de difenilfosforilo en lu-  
gar de oxiclорuro de fósforo, se obtuvo el producto puro  
con un rendimiento de 82 mg.

Ejemplo 175

10 En el procedimiento del Ejemplo 147, cuando  
se empleó como reactivo cloruro dietilfosfínico ( $(C_2H_5)_2POCl$ )  
en lugar de oxiclорuro de fósforo, se obtuvo el producto pu-  
ro, P. de F. 230-232°C (descomposición) con un rendimiento  
de 77 mg.

Ejemplo 176

15 En el procedimiento del Ejemplo 148, cuando  
se empleó como reactivo dicloruro de fenilfosforilo  
( $C_6H_5OPOCl_2$ ) en lugar de oxiclорuro de fósforo, se obtuvie-  
ron 83 mg del producto puro.

Ejemplo 177

20 En el procedimiento del Ejemplo 150, cuando  
se empleó como reactivo dicloruro de etilfosforilo  
( $C_2H_5OPOCl_2$ ) en lugar de oxiclорuro de fósforo, se obtuvo  
el producto puro, P. de F. 193-196°C con un rendimiento de  
87 mg.

25 Ejemplo 178

En el procedimiento del Ejemplo 151, cuando  
se empleó como reactivo dicloruro etilfosfínico en lugar de  
oxiclорuro de fósforo, se obtuvieron 45 mg del producto pu-  
ro.

30

---



1 Ejemplo 179

En el procedimiento del Ejemplo 152, cuando se empleó como reactivo cloruro de difenilfosforilo ( $(C_6H_5O)_2POCl$ ) en lugar de oxiclорuro de fósforo, se obtu-  
5 vieron 34 mg del producto puro.

Ejemplo 180

En el procedimiento del Ejemplo 155, cuando se empleó como reactivo dicloruro etilfosfínico--( $C_2H_5POCl_2$ ) en lugar de oxiclорuro de fósforo, se obtuvieron 33 mg del  
10 producto puro.

Ejemplo 181

En el procedimiento del Ejemplo 156, cuando se empleó como reactivo dicloruro de fenilfosforilo ( $C_6H_5OPOCl_2$ ) en lugar de oxiclорuro de fósforo, se obtuvo  
15 el producto puro, P. de F. 229-231°C con un rendimiento de 34 mg.

Ejemplo 182

(a) En el procedimiento del Ejemplo 157, cuando se empleó como reactivo cloruro de difenilfosforilo en lugar de oxiclорuro de fósforo, se obtuvo el compuesto  
20 puro, P. de F. 235-236°C con un rendimiento de 79 mg.

(b) En el procedimiento del Ejemplo 157, cuando se empleó como reactivo dicloruro de fenilfosforilo en lugar de oxiclорuro de fósforo, se obtuvieron 42 mg del  
25 producto puro

Ejemplo 183

Preparación de 17-propionato-21-bromuro de hidrocortisona (21-bromo-11beta-hidroxi-17alfa-propionilo-  
xi-4-pregnen-3,20-diona).

30 A una solución de 100 mg de 17,21-etil-orto



1971

1 propionato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-etil-1'-etoxi-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] (P. de  
F. 182,5-183,5°C) en 6 ml de DMF, se añadieron 0,12 ml de  
5 oxibromuro de fósforo. Después de mantenerla a temperatura  
ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se eva-  
poró a vacío dando el producto bruto. La recristalización  
en acetona de dicho producto proporcionó el producto puro,  
P. de F. 185-189°C con un rendimiento de 85 mg.

Ejemplo 184

10 Preparación de 17-butirato-21-bromuro de hi-  
drocortisona (21-bromo-17alfa-butiriloxi-11beta-hidroxi-4-  
pregnen-3,20-diona).

A una solución de 100 mg de 17,21-metil-orto  
butirato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-  
15 metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona) (P. de  
F. 185,5-187,5°C) en 6 ml de DMF-dimetilsulfóxido (1:1), se  
añadieron 0,2 ml de oxibromuro de fósforo. La mezcla se de-  
jó reposar a temperatura ambiente durante 35 minutos y lue-  
go se evaporó a vacío dando el producto bruto. El producto  
20 puro, P. de F. 193-194°C, se obtuvo por recristalización en  
acetona-hexano con un rendimiento de 87 mg.

Ejemplo 185

25 Preparación de 17-acetato-21-bromuro de be-  
tametasona (17alfa-acetoxi-21-bromo-9alfa-fluoro-11beta-hi-  
droxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
acetato de betametasona (P. de F. 156-157°C) en 3 ml de DMF,  
se añadieron 0,06 ml de oxibromuro de fósforo. Después de  
mantenerla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mez-  
30 cla se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloro-



1 formo. El extracto se lavó con solución acuosa de bicarbo-  
nato de sodio y agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a  
vacio dando el producto bruto. Se obtuvo el producto puro  
(P. de F. 209-212°C) por recristalización en acetato de etil-  
5 lo-hexano con un rendimiento de 45 mg.

Ejemplo 186

Preparación de 17-propionato-21-bromuro de  
betametasona (21-bromo-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-  
metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

10 Una mezcla preparada a partir de 50 mg de  
17,21-etil-ortopropionato de betametasona (P. de F. 208-211  
°C), 3,0 ml de DMF y 0,06 ml de oxibromuro de fósforo se de-  
jó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos. A con-  
15 tinuación, el tratamiento de la mezcla por un método simi-  
lar al descrito en el Ejemplo 185 proporcionó el producto  
bruto. Se obtuvo el producto puro (P. de F. 203-205°C) por  
recristalización en acetona-hexano con un rendimiento de 41  
mg.

Ejemplo 187

20 Preparación de 17-butirato-21-bromuro de be-  
tametasona (21-bromo-17alfa-butiloxi-9alfa-fluoro-16beta-  
metil-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

Cuando una solución de 50 mg de 17,21-metil-  
ortobutirato de betametasona (P. de F. 148°C) disueltos en  
25 3 ml de DMF se trató con 0,08 ml de oxibromuro de fósforo  
por un método similar al descrito en el Ejemplo 185, se ob-  
tuvo el producto bruto. La recristalización de éste en ace-  
tato de etilo-hexano dió 43 mg del producto puro. P. de F.  
183-185°C.

30



1 Ejemplo 188

Preparación de 17-propionato-21-bromuro de dexametasona (21-bromo-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

5 Una mezcla preparada a partir de 50 mg de 17,21-etil-ortopropionato de dexametasona (P. de F. 180-184 $\alpha$ C), 3,0 ml de DMF y 0,08 ml de oxibromuro de fósforo, se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 185. Se obtuvieron 44 mg de producto puro  $\sqrt{P}$ . de F. 224-226 $\alpha$ C

10 (descomposición) $\sqrt{7}$  por recristalización del producto bruto en acetona-hexano.

Ejemplo 189

Preparación de 17-butirato-21-bromuro de dexametasona (21-bromo-17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona).

15 (a) Una mezcla preparada a partir de 50 mg de 17,21-metil-ortobutirato de dexametasona (P. de F. 166-169 $\alpha$ C), 3 ml de DMF y 0,08 ml de oxibromuro de fósforo, se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 188.

20 Se obtuvieron 41 mg de producto puro. (P. de F. 221-224 $\alpha$ C) por recristalización del producto bruto en acetona-hexano.

(b) En el procedimiento (a), se convirtieron 25 mg del material de partida en 19 mg del producto puro  $\sqrt{P}$ . de F. 221-224 $\alpha$ C (descomposición) $\sqrt{7}$  empleando HMPA como disolvente en lugar de DMF.

25

Ejemplo 190

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de hidrocortisona

30 (a) A una solución de 50 mg de 17,21-etil-ortopropionato de hidrocortisona  $\sqrt{17}$ alfa,21-(1'-etil-1'-eto-



1 xi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona<sup>7</sup> (P.  
de F. 182,5-183,5°C) en 5 ml de DMF, se añadió una solución  
de 0,12 mg de cloruro de metanosulfonilo en 2 ml de DMF. La  
mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente  
5 durante 25 minutos. A continuación se vertió la mezcla en  
agua con hielo y se extrajo con diclorometano. El extracto  
se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio y agua  
y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación a vacío  
dió un producto bruto. Se obtuvo el producto puro, P. de F.  
10 225-227°C, por recristalización del producto bruto así obte  
nido en acetona con un rendimiento de 46 mg.

(b) En el procedimiento de (a), cuando se  
empleó como reactivo 0,13 ml de cloruro de etanosulfonilo  
en lugar de cloruro de metanosulfonilo, se obtuvo el pro-  
15 ducto puro con un rendimiento de 42 mg.

(c) En el procedimiento de (a), cuando se  
empleó como reactivo 0,15 ml de cloruro de bencenosulfoni-  
lo, se obtuvieron 41 mg del producto puro,

(d) En el procedimiento de (a), cuando se  
20 empleó como reactivo cloruro de p-toluensulfonilo, se obtu-  
vieron 44 mg del producto puro.

#### Ejemplo 191

#### Preparación de 17-butirato-21-cloruro de hi- drocortisona

25 (a) A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto  
butirato de hidrocortisona  $\sqrt{17}$ alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona<sup>7</sup> (P. de  
F. 185,5-187,5°C) en 5 ml de DMF, se añadió una solución de  
0,12 ml de cloruro de metanosulfonilo en 0,25 ml de DMF. La  
30 mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente



1 durante 30 minutos y se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 190 (a). Se obtuvo el producto puro (P. de F. 192-196aC) por recristalización del producto bruto así obtenido en acetona-hexano con un rendimiento de 45 mg.

5 (b) En el procedimiento (a), cuando se empleó como reactivo cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 44 mg.

10 (c) En el procedimiento (a), cuando se empleó como reactivo cloruro de bencenosulfonilo, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 39 mg.

(d) En el procedimiento (a), cuando se empleó como reactivo cloruro de etanosulfonilo, se obtuvieron 44 mg del producto.

15 (e) En el procedimiento (a), cuando se empleó como reactivo cloruro de p-toluensulfonilo, se obtuvo el producto con un rendimiento de 42 mg.

#### Ejemplo 192

#### Preparación de 17-valerato-21-cloruro de hidrocortisona

20 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
tovalerato de hidrocortisona  $\overline{[17,21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-11\beta\text{-hidroxi-4-pregnen-5,20-diona}]}$  (P. de F. 163-165aC) en 8 ml de DMF-dimetilsulfóxido (1:1) se añadieron 0,12 mg de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 35 minutos y luego se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 25 190 (a). Se obtuvo el producto puro P. de F. 154-156a, con un rendimiento de 42 mg por recristalización en acetona-hexano-éter isopropílico.  
30



1 Ejemplo 193

Preparación de 17-caproato-21-cloruro de hidrocortisona

5 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-ortocaproato de hidrocortisona  $\Delta^1$ 7alfa,21-(1'-metoxi-1'-pentilmetilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (P. de F. 119-120°C) en 8 ml de DMF, se añadieron 0,12 ml de cloruro de etanosulfonilo. Después de mantenerla a temperatura ambiente durante 40 minutos, la mezcla de reacción se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 190 (a). El producto puro, P. de F. 163-167°C se obtuvo por recristalización del sólido bruto así obtenido en acetona-hexano-éter isopropílico con un rendimiento de 41 mg.

10 Ejemplo 194

15 Preparación de 17-ciclopentanocarboxilato-21-cloruro de hidrocortisona

20 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-ortociclopentanocarboxilato de hidrocortisona  $\Delta^1$ 7alfa,21-(1'-ciclopentil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (P. de F. 197-201°C) en 8 ml de DMF, se añadieron 0,12 ml de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos y se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 190 (a). La recristalización del producto bruto así obtenido en acetona-hexano-éter isopropílico dió el producto puro, P. de F. 229-255°C, con un rendimiento de 39 mg.

25 Ejemplo 195

Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de hidrocortisona

30 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-



1 benzoato de hidrocortisona  $\left[17\alpha,21-(1'-\text{metoxi}-1'-\text{fenil}-\text{metilendioxi})-11\beta\text{-hidroxi}-4\text{-pregnen}-3,20\text{-diona}\right]$  (P. de F. 208-210°C) en 6 ml de DMF, se añadió una mezcla de 0,14 mg de cloruro de metanosulfonilo y 2 ml de DMF.

5 La mezcla de reacción se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 190 (a). El producto bruto así obtenido se recristalizó en acetona-hexano dando el producto puro. P. de F. 226-227°C, con un rendimiento de 37 mg.

10 Ejemplo 196

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de prednisolona

Por un procedimiento similar al descrito al Ejemplo 195 (a), se convirtieron 50 mg de 17,21-metil-orto-butirato de prednisolona  $\left[17\alpha,21-(1'-\text{metoxi}-1'-\text{propil}-\text{metilendioxi})-11\beta\text{-hidroxi}-\text{pregna}-1,4\text{-dien}-3,20\text{-diona}\right]$  (P. de F. 165-168°C) en 41 mg del compuesto deseado, P. de F. 197-200°C.

15 Ejemplo 197

20 Preparación de 17-valerato-21-cloruro de prednisolona

A una solución de 25 mg de 17,21-metil-orto-valerato de prednisolona  $\left[17\alpha,21-(1'-\text{butil}-1'-\text{metoxi}-\text{metilendioxi})-11\beta\text{-hidroxi}-\text{pregna}-1,4\text{-dien}-3,20\text{-diona}\right]$  (P. de F. 157-159°C) en 2 ml de dimetilsulfóxido, se añadió una mezcla de 0,08 ml de cloruro de metanosulfonilo y 2 ml de DMF. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego la separación por cromatografía en capa delgada preparativa y la recristalización en acetona-hexano-éter isopropílico proporcionaron 21 mg de producto pu-

25

30



1 ro, P. de F. 191-193°C.

Ejemplo 198

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de de-  
xametasona

5 (a) 50 mg de 17,21-metil-ortobutilato de de-  
xametasona [ $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-(1'-metoxi-1'-propil-me-  
tilendioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-  
3,20-diona] (P. de F. 166-169°C), se trataron por un método  
10 similar al descrito en el Ejemplo 190 (a). La recristaliza-  
ción del producto bruto así obtenido en acetona-hexano dió  
41 mg del producto puro, P. de F. 230-232°C.

(b) En el procedimiento (a), cuando se em-  
pleó como reactivo cloruro de p-toluensulfonilo (0,14 mg),  
se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 38 mg.

15 Ejemplo 199

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de  
dexametasona

20 (a) 50 mg de 17,21-metil-ortovalerato de  
dexametasona [ $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-(1'-butil-1'-metoxi-me-  
tilendioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dien-  
3,20-diona] (P. de F. 157-161°C) se trataron por un método  
similar al descrito en el Ejemplo 190 (a). La recristaliza-  
ción en acetona-hexano de producto bruto así obtenido propor-  
cionó 38 mg del producto puro, P. de F. 193-195°C.

25 (b) En el procedimiento (a), cuando se em-  
pleó como reactivo cloruro de bencenosulfonilo (0,14 mg), se  
obtuvo el producto puro con un rendimiento de 38 mg emplean-  
do cromatografía en capa delgada preparativa.

Ejemplo 200

30 Preparación de 17-propionato-21-cloruro de

1 betametasona

(a) El tratamiento de 50 mg de 17,21-etil-ortopropionato de betametasona [ $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-(1'-etil-1'-etoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona] (P. de F. 208-211°C) con 0,12 mg de cloruro de metanosulfonilo proporcionó el producto bruto por un método similar al descrito en el Ejemplo 190 (a). Se obtuvo el producto puro, P. de F. 193-196°C, por recristalización del producto crudo con un rendimiento de 47 mg.

(b) En el procedimiento (a), cuando se emplearon 0,13 mg de cloruro de etanosulfonilo, se obtuvieron 45 mg del producto, P. de F. 193-196°C.

(c) En el procedimiento (a), cuando se empleó como reactivo cloruro de p-toluensulfonilo, se obtuvo el producto puro, P. de F. 193-196°C, con un rendimiento de 44 mg.

15 Ejemplo 201Preparación de 17-butilato-21-cloruro de be-20 tametasona

Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 190 (a), el tratamiento de 50 mg de 17,21-metil-ortobutilato de betametasona [ $\alpha$ -fluoro-11beta-hidroxi-17 $\alpha$ ,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona] (P. de F. 148°C) con 0,12 mg de cloruro de metanosulfonilo proporcionó el producto bruto. La recristalización del producto en acetona-hexano dió 43 mg del producto puro. P. de F. 171-173°C.

25 Ejemplo 202

30

Preparación de 17-isobutilato-21-cloruro de



1 betametasona

Por un método similar al descrito en el Ejemplo 190 (a), se trató una solución de 50 mg de 17,21-metil-ortoisoobutirato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa,21-(1'-isopropil-1'-metoxi-metilendioxi)-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 173°C) en 3 ml de DMF se trató con 0,13 mg de cloruro de etanosulfonilo. La recristalización del producto bruto así obtenido en acetona-hexano proporcionó 42 mg del compuesto del epígrafe, P. de F. 192-194°C.

5 Ejemplo 203

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de betametasona

15 50 mg de 17,21-metil-ortovalerato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-17alfa,21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 152-154°C) se convirtieron en 40 mg del compuesto del epígrafe, P. de F. 197-201°C, empleando 0,12 mg de cloruro de metanosulfonilo.

20 Ejemplo 204

Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de betametasona

25 50 mg de 17,21-metil-ortobenzoato de betametasona  $\overline{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa,21-(1'-metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-16beta-metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona $\overline{7}$  (P. de F. 169-172°C) se trataron con 0,12 mg de cloruro de metanosulfonilo por un método similar al descrito en el Ejemplo 190 (a). El producto bruto así obtenido se recristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico dando el producto puro, P. de F. 233-237°C, con un rendimiento de 38 mg.

30



1 Ejemplo 205

Preparación de 17-propionato-21-bromuro de hidrocortisona

5 A una solución de 50 mg de 17,21-etil-orto-  
propionato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-etil-1'-etoxi-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-5,20-diona] (P. de  
F. 182,5-183,5°C) en 5 ml de DMF, se añadió una solución  
de 0,12 mg de bromuro de metanosulfonilo en 3 ml de DMF. La  
10 mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente  
durante 30 minutos. La separación por cromatografía en capa  
delgada preparativa y la recristalización en acetona-hexano  
proporcionaron 38 mg del producto.

Ejemplo 206

15 Preparación de 17-butilato-21-bromuro de hidrocortisona

(a) A una solución de 50 mg de 17,21-metil-  
ortobutilato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-pro-  
pil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-5,20-diona] (P.  
de F. 185,5-187,5°C) en 5 ml de DMF, se añadieron 0,12 mg  
20 de bromuro de metanosulfonilo en 3 ml de DMF. Después de  
mantenerla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la  
mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se ex-  
trajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución dilui-  
da de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de  
25 sodio y se evaporó a vacío dando un producto bruto. El pro-  
ducto puro, P. de F. 193-194°C, se obtuvo por recristaliza-  
ción en acetona-hexano con un rendimiento de 41 mg.

(b) En el procedimiento (a), cuando se empleó  
como reactivo bromuro de p-toluensulfonilo en lugar de bro-  
30 muro de metanosulfonilo, se obtuvieron 34 mg del producto pu-



1 ro.

Ejemplo 207

Preparación de 17-propionato-21-bromuro de  
betametasona

5 De acuerdo con el método descrito en el Ejem-  
plo 205, el tratamiento de 50 mg de 17,21-etil-ortopropio-  
nato de betametasona (P. de F. 208-211°C) con 0,12 mg de  
bromuro de metanosulfonilo proporcionó el compuesto del epí-  
grafe, P. de F. 203-205°C con un rendimiento de 45 mg.

10 Ejemplo 208

Preparación de 17-butirato-21-bromuro de be-  
tametasona

15 Una mezcla preparada a partir de 25 mg de  
17,21-metil-ortobutirato de betametasona (P. de F. 148°C),  
5 ml de DMF y 0,08 mg de bromuro de metanosulfonilo se man-  
tuvo a temperatura ambiente durante 35 minutos. La mezcla  
se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloruro de  
metileno. El extracto se trató por un método similar al des-  
crito en el Ejemplo 206, dando el producto bruto. Se obtuvo  
20 el producto puro, P. de F. 183-185°C, por recristalización  
en acetato de etilo-hexano con un rendimiento de 20 mg.

Ejemplo 209

25 En el procedimiento descrito en el Ejemplo  
191 (a), cuando se empleó como reactivo ácido clorosulfóni-  
co, se obtuvo el producto puro con un rendimiento de 42 mg.

Ejemplo 210

30 En el procedimiento que se ha descrito en el  
Ejemplo 200, cuando se empleó como reactivo ácido clorosul-  
fónico, se obtuvieron 45 mg del producto puro (P. de F. 193-  
196°C).



1 Ejemplo 211

En el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 205, cuando se empleó como reactivo ácido clorosulfónico, se obtuvo el producto puro (P. de F. 197-2019C) con un rendimiento de 38 mg.

5 Ejemplo 212

Preparación de 17-acetato-21-cloruro de hidrocortisona

(a) A una solución de 17,21-metil-ortoacetato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metil-1'-metoxi-metilendioxi)-4-pregnen-11beta-hidroxi-3,20-diona7] (50 mg, P. de F. 222-2249C) disuelto en dimetilsulfóxido (abreviado en lo que sigue DMF) (5 ml), se añadió N-clorosuccinimida (15 mg). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución diluida de tiosulfato sódico y luego exhaustivamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el producto bruto, que se recristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico. Rendimiento, 45 mg P. de F. 253-2549C.

(b) Se repitió la reacción descrita en (a). A continuación, después de adsorción directamente sobre una cromatoplaque de capa delgada de gel de sílice, se sometió la mezcla de reacción a cromatografía en capa delgada preparativa. El producto bruto así obtenido se recristalizó en el mismo disolvente que se ha descrito en (a) dando 46 mg de la muestra pura (P. de F. 252-2549C).

25 Ejemplo 213

30

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de hi-

1 drocortisona

A una solución de 17,21-metil-ortobutirato de hidrocortisona  $\Delta^1$ 7 $\alpha$ 1fa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona $\Delta^7$  (50 mg) (P. de F. 185,8-187,5°C) disuelto en DMF (5 ml), se añadió N-clorosuccinimida (15 mg). La mezcla de reacción se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 212 (a) dando el producto bruto, que se recristalizó en acetona-hexano. Rendimiento 45 mg, P. de F. 192-196°C.

10 Ejemplo 214Preparación de 17-valerato-21-cloruro de hidrocortisona

A una solución de 17,21-metil-ortovalerato de hidrocortisona  $\Delta^1$ 7 $\alpha$ 1fa,21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona $\Delta^7$  (50 mg, P. de F. 163-165°C) disuelto en DMF (5 ml), se añadió una solución de cloruro de metileno que contenía N-clorosuccinimida (15 mg). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 90 minutos, se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con solución diluida de tiosulfato de sodio, luego exhaustivamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío dando el residuo, que se recristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico. Rendimiento 42 mg, P. de F. 154-156°C.

25 Ejemplo 215Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de hidrocortisona

A una solución de 17,21-metil-ortobenzoato de hidrocortisona  $\Delta^1$ 7 $\alpha$ 1fa,21-(1'-metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-



1 11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona $\bar{7}$  (25 mg, P. de F. 209-  
210 $\text{aC}$ ) disuelto en DMF (6 ml), se añadió N-clorosuccinimida  
(8 mg). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura  
5 lar al descrito en el Ejemplo 212. El producto bruto así  
obtenido se recristalizó en acetona-hexano dando 37 mg del  
producto puro, P. de F. 226-229 $\text{aC}$ .

#### Ejemplo 216

10 Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
betametasona

A una solución de 17,21-etil-ortopropionato  
de betametasona  $\bar{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-17alfa,21-(1'-  
etil-1'-etoxi-metilendioxi)-11beta-hidroxi-pregna-1,4-dien-  
15 3,20-diona $\bar{7}$  (50 mg, P. de F. 208-211 $\text{aC}$ ) disuelto en DMF (5  
ml), se añadió N-clorosuccinimida (15 mg). A continuación,  
la mezcla de reacción se trató por un procedimiento simi-  
lar al descrito en el Ejemplo 212 (a). El producto bruto  
así obtenido se recristalizó en acetona-hexano dando 47 mg  
del producto puro (P. de F. 193-196 $\text{aC}$ ).

#### 20 Ejemplo 217

Preparación de 17-butilato-21-cloruro de be-  
tametasona

A una solución de 17,21-metil-ortobutilato de  
betametasona  $\bar{9}$ alfa-fluoro-16beta-metil-11beta-hidroxi-17al-  
25 fa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-pregna-1,4-dien-  
3,20-diona $\bar{7}$  (50 mg, P. de F. 148 $\text{aC}$ ) disuelto en DMF (5 ml),  
se añadió N-clorosuccinimida (15 mg). A continuación, la  
mezcla de reacción se trató por un procedimiento similar al  
descrito en el Ejemplo 212 (a). El producto bruto así obte-  
30 nido se recristalizó en acetona-hexano dando 42 mg del pro-



1 ducto puro (P. de F. 171-173°C).

Ejemplo 218

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de be-  
tametasona

5 A una solución de 17,21-metil-ortovalorato  
de betametasona  $\overline{[9\alpha\text{-fluoro-16}\beta\text{-metil-17}\alpha,21\text{-}(1'\text{-}$   
butil-1'-metoxi-metilendioxi)-11 $\beta$ -hidroxi-pregna-1,4-  
dien-3,20-diona] (25 mg, P. de F. 152-154°C) disuelto en  
DMF-dimetilsulfóxido (1:1) (3 ml), se añadió N-clorosucci-  
10 nimida (8 mg). La mezcla de reacción se dejó reposar a tem-  
peratura ambiente y se trató por un método similar al des-  
crito en el Ejemplo 212 (a). El producto bruto así obtenido  
se recristalizó en acetona-hexano-éter isopropílico dando  
20 mg del producto puro (P. de F. 197-201°C).

15 Ejemplo 219

Preparación de 17-ciclopentanocarboxilato-21-  
cloruro de betametasona

A una solución de 17,21-metil-ortociclopenta-  
nocarboxilato de betametasona  $\overline{[9\alpha\text{-fluoro-16}\beta\text{-metil-}$   
20 11 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha,21\text{-}(1'\text{-metoxi-1'\text{-ciclopentil-metilen-}$   
dioxi)-pregna-1,4-dien-3,20-diona] (50 mg, P. de F. 169-172  
°C) disuelto en DMF, (6 ml), se añadió N-clorosuccinimida  
(18 mg). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatu-  
ra ambiente durante 90 minutos y se trató por un método si-  
25 milar al descrito en el Ejemplo 212 (b). El producto bruto  
así obtenido se recristalizó en acetona-hexano-éter isopro-  
pílico dando 37 mg de producto puro (P. de F. 229-231°C).

Ejemplo 220

Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de beta-  
30 metasona



1 A una solución de 17,21-metil-ortobenzoato  
de betametasona  $\overline{[9\alpha\text{-fluoro-11}\beta\text{-hidroxi-16}\beta\text{-metil-17}\alpha\text{-21-(1'-metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-pregna-1,4\text{-dien-3,20-diona}]}$  (50 mg, P. de F. 169-172°C) disuelto en DMF  
5 (6 ml), se añadió N-clorosuccinimida (18 mg). La mezcla de  
reacción se dejó reposar a temperatura ambiente y se trató  
por un método similar al descrito en el Ejemplo 212 (a). El  
producto bruto así obtenido se recristalizó en acetona-he-  
xano-éter isopropílico dando 35 mg del producto puro. (P.  
10 de F. 233-237°C).

#### Ejemplo 221

#### Preparación de 17-propionato-21-bromuro de hidrocortisona

15 (a) A una solución de 17,21-etil-ortopropio-  
nato de hidrocortisona  $\overline{[17\alpha,21-(1'\text{-etil-1'\text{-etoxi-metilen-11}\beta\text{-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona}]}$  (P. de F. 182-  
183,5°C) (50 mg) disuelto en DMF (6 ml), se añadió N-bromo-  
succinimida (15 mg). La mezcla de reacción se dejó reposar  
a temperatura ambiente durante 65 minutos y se trató por  
20 un método similar al descrito en el Ejemplo 212 (a). El pro-  
ducto bruto así obtenido se recristalizó en acetona-hexano  
dando 45 mg del producto puro (P. de F. 185-189°C)

(b) Un experimento análogo al de (a) emplean-  
do como reactivo N-bromo-ftalimida proporcionó 38 mg del  
25 producto puro (P. de F. 185-188°C) después de un tratamien-  
to similar.

#### Ejemplo 222

#### Preparación de 17-butirato-21-bromuro de hi- drocortisona

30 (a) A una solución de 50 mg de 17,21-metil-



1 ortobutirato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-pro-  
pil-metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] (P.  
de F. 185-187,5°C) disuelto en DMF (6 ml), se añadió N-bro-  
mosuccinimida (15 mg). La mezcla de reacción se dejó reposar  
5 a temperatura ambiente durante 70 minutos y se trató por un  
método similar al descrito en el Ejemplo 212 (a). El produc-  
to bruto así obtenido se recrystalizó en acetona-hexano dan-  
do 43 mg de producto puro (P. de F. 193-194°C).

(b) Se repitió un experimento análogo al an-  
10 terior (a) empleando como reactivo N-bromoacetamida. La mez-  
cla de reacción se sometió a cromatografía en capa delgada  
preparativa como se indicó en el Ejemplo 212 (b). Una re-  
cristalización similar a la de (a) del producto bruto así  
obtenido proporcionó 38 mg de producto puro. (P. de F. 193-  
15 194°C).

(c) Se repitió un experimento análogo al an-  
terior (a) con N-bromoftalimida como reactivo. La mezcla de  
reacción se sometió a cromatografía en capa delgada prepara-  
tiva como se indicó en el Ejemplo 212 (b). Una recrystal-  
20 zación similar a la de (a) del producto bruto así obtenido  
proporcionó 31 mg de producto puro (P. de F. 193-194°C).

#### Ejemplo 223

#### Preparación de 17-propionato-21-bromuro de dexametasona

25 Una mezcla preparada a partir de 17,21-orto-  
propionato de dexametasona (P. de F. 180-184°C) (50 mg),  
DMF (6 ml) y N-bromosuccinimida (15 mg) se dejó reposar a  
temperatura ambiente durante 70 minutos. La mezcla de reac-  
ción se trató por un método similar al descrito en el Ejem-  
30 plo 212 (a) dando el producto bruto. La recrystalización de



1 éste en acetona-hexano proporcionó 47 mg de producto puro  
[P. de F. 224-226°C (descomposición)].

Ejemplo 224

5 Preparación de 17-propionato-21-bromuro de  
betametasona

A una solución de 50 mg de 17,21-etil-orto-  
propionato de betametasona (P. de F. 208-211°C) en 6 ml de  
DMF, se añadieron 16 mg de N-bromosuccinimida. Después de  
un tratamiento similar al descrito en el ejemplo 212 (a),  
10 se obtuvo el producto bruto. Una recristalización similar  
proporcionó 45 mg del producto puro (P. de F. 203-205°C).

Ejemplo 225

Preparación de 17-butilato-21-bromuro de be-  
tametasona

15 (a) A una solución de 50 mg de 17,21-metil-  
ortobutilato de betametasona (P. de F. 148°C) disuelto en  
6 ml de DMF, se añadieron 16 mg de N-bromosuccinimida. Des-  
pués de un tratamiento similar al descrito en el Ejemplo  
212 (a), se obtuvo el producto bruto. La recristalización  
20 de este producto en acetato de etilo-hexano dió 41 mg del  
producto puro (P. de F. 183-185°C)

(b) Se repitió un experimento análogo al an-  
terior (a) empleando como reactivo N-bromoacetamida. Para  
la separación de la sustancia de la mezcla de reacción se  
25 empleó la técnica de cromatografía en capa delgada prepara-  
tiva como se ha descrito en el ejemplo 212 (b). El producto  
bruto se recristalizó en acetato de etilo-hexano dando 35  
mg del producto puro (183-185°C)

Ejemplo 226

30 Preparación de 17-propionato-21-yoduro de



1 betametasona

5 A una solución de 50 mg de 17,21-etil-orto-  
propionato de betametasona (P. de F. 208-2112C) disuelto en  
6 ml de DMF, se añadieron 16 mg de N-yodosuccinimida y la  
mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente  
durante 60 minutos. La cromatografía en capa delgada prepa-  
rativa de la mezcla de reacción proporcionó el producto bru-  
to, que se recrystalizó en acetato de etilo-hexano dando 45  
mg del producto puro [P. de F. 167-1692C (descomposición)].

10 Ejemplo 227

Preparación de 17-butilato-21-yoduro de be-  
tametasona

15 Una mezcla preparada a partir de 17,21-metil-  
ortobutilato de betametasona (P. de F. 1482C) (50 mg), DMF  
(6 ml) y N-yodosuccinimida (16 mg) se dejó reposar a tempe-  
ratura ambiente durante 70 minutos. Un tratamiento y una re-  
crystalización similares a las descritas en el Ejemplo 212  
(a) proporcionaron 41 mg de producto bruto (P. de F. 161-  
1632C).

20 Ejemplo 228

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
hidrocortisona

25 A una solución de 100 mg de 17,21-etil-orto-  
propionato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-etil-1'-etoxi-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] (P. de  
F. 182,5-183,52C) en 10 ml de DMF, se añadió una solución  
de 0,12 mg de pentacloruro de fósforo. Después de mantener-  
la a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se  
vertió sobre agua con hielo. A continuación, ésta se extra-  
30 jo con diclorometano. El extracto se lavó con solución di-



1 luida de bicarbonato de sodio y agua y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación a vacío dió un producto bruto. El producto puro (P. de F. 225-227°C) se obtuvo por recristalización del producto bruto así obtenido en acetona-hexano con un rendimiento de 45 mg.

5 Ejemplo 229

Preparación de 17-butirato-21-cloruro de hidrocortisona

10 A una solución de 100 mg de 17,21-metil-ortobutirato de hidrocortisona [ $\overline{17}$ alfa,21-(1'-metoxi-1'-propilmetilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] (P. de F. 192-196°C) en 5 ml de DMF, se añadieron 30 mg de pentacloruro de fósforo. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos y se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 228. El producto puro (P. de F. 192-196°C) se obtuvo por recristalización del producto bruto en acetona-hexano con un rendimiento de 94 mg.

15 Ejemplo 230

20 Preparación de 17-valerato-21-cloruro de hidrocortisona

25 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-ortovalerato de hidrocortisona [ $\overline{17}$ alfa,21-(1'-butil-1'-metoximetilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] (P. de F. 163-165°C) en 2,5 ml de DMF, se añadieron 15 mg de pentacloruro de fósforo. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos y se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 228. El producto puro (P. de F. 154-156°C) se obtuvo por recristalización del producto bruto en acetona-hexano-éter isopropílico con un ren-

30



1 dimiento de 41 mg.

Ejemplo 231

Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de  
hidrocortisona

5 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto  
benzoato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-fenil-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona] (P. de  
F. 208-210°C) en 6 ml de DMF, se añadiéron 15 mg de penta-  
10 cloruro de fósforo. Después de mantenerla a temperatura am-  
biente durante 20 minutos, la mezcla de reacción se trató  
por un método similar al descrito en el Ejemplo 228. El pro-  
ducto puro (P. de F. 225-227°C) se obtuvo por recristaliza-  
ción del producto bruto en acetona-hexano con un rendimien-  
to de 38 mg.

15 Ejemplo 232

Preparación de 17-propionato-21-cloruro de  
betametasona

A una solución de 100 mg de 17,21-etil-or-  
topropionato de betametasona [9alfa-fluoro-16beta-metil-11-  
20 beta-hidroxi-17,21-(1'-etil-1'-ctoxi-metilendioxi)-pregna-  
1,4-dieno-3,20-diona] (P. de F. 208-211°C) en 10 ml de DMF,  
se añadieron 30 mg de pentacloruro de fósforo. Después de  
mantenerla a temperatura ambiente durante 12 minutos, la  
mezcla de reacción se trató por un método similar al descri-  
25 to en el Ejemplo 228. El producto puro (P. de F. 193-196°C)  
se obtuvo por recristalización en acetona-hexano con un ren-  
dimiento de 95 mg.

Ejemplo 233

Preparación de 17-butirato-21-cloruro de be-  
30 tametasona



1 A una solución de 50 mg de 17,21-metil-orto-  
butirato de betametasona  $\sqrt{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16be-  
ta-metil-17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-metilendioxi)-preg-  
na-1,4-dieno-3,20-diona $\sqrt{7}$  (P. de F. 148°C) en 5 ml de DMF-  
5 DMSO (1:1), se añadieron 15 mg de pentacloruro de fósforo.  
La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante  
16 minutos y se trató por un método similar al descrito en  
el Ejemplo 228. El producto puro, P. de F. 171-173°C, se  
obtuvo por recristalización del producto bruto en acetona-  
10 hexano con un rendimiento de 44 mg.

Ejemplo 234

Preparación de 17-valerato-21-cloruro de be-  
tametasona

15 Por un método similar al descrito en el Ejem-  
plo 228, se convirtieron 26 mg de 17,21-metil-ortovalerato  
de betametasona (P. de F. 152-154°C) en el compuesto del  
epígrafe (P. de F. 197-201°C), con un rendimiento de 22 mg.

Ejemplo 235

20 Preparación de 17-benzoato-21-cloruro de  
betametasona

25 Por un método similar al descrito en el Ejem-  
plo 228, el tratamiento de 50 mg de 17,21-metil-ortobenzoa-  
to de betametasona  $\sqrt{9}$ alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-me-  
til-17alfa,21-(1'-metoxi-1'-fenil-metilendioxi)-pregna-1,4-  
dieno-3,20-diona $\sqrt{7}$  (P. de F. 169-172°C) con pentacloruro de  
fósforo proporcionó 35 mg del producto del epígrafe, P. de  
F. 233-237°C.

Ejemplo 236

30 Preparación de 17-propionato-21-bromuro de  
hidrocortisona



1 A una solución de 100 mg de 17,21-etil-orto-  
propionato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-etil-1'-etoxi-  
metilendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona7] (P. de  
F. 182,5-183,5°C) en 10 ml de DMF, se añadieron 30 mg de  
5 pentabromuro de fósforo. Después de mantenerla a temperatura  
ambiente durante 14 minutos, la mezcla de reacción se ver-  
tió sobre agua con hielo y se extrajo con cloruro de meti-  
leno. El extracto se lavó con solución diluida de bicarbo-  
nato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se  
10 evaporó a vacío, dando el sólido bruto. El producto puro,  
P. de F. 185-189°C, se obtuvo por recristalización en ace-  
tona-hexano con un rendimiento de 85 mg.

Ejemplo 237

15 Preparación de 17-butirato-21-bromuro de hi-  
drocortisona

Una mezcla de 50 mg de 17,21-metil-ortobuti-  
rato de hidrocortisona [17alfa,21-(1'-metoxi-1'-propil-meti-  
lendioxi)-11beta-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona7] (P. de F.  
185,5-187,5°C), 5 ml de DMF y 15 mg de pentabromuro de fós-  
20 foro se trató por un método similar al descrito en el Ejem-  
plo 236 dando el producto bruto. El producto puro, P. de F.  
193-194°C, se obtuvo por recristalización en acetona-hexano  
con un rendimiento de 42 mg.

Ejemplo 238

25 Preparación de 17-propionato-21-bromuro de  
betametasona

A una solución de 50 mg de 17,21-etil-orto-  
propionato de betametasona (P. de F. 208-211°C) en 5 ml de  
DMF, se añadieron 15 mg de pentabromuro de fósforo. Después  
30 de mantenerla a temperatura ambiente durante 12 minutos, la



1 mezcla se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 236 dando el producto bruto. La recristalización en acetona-hexano proporcionó 41 mg del producto puro, P. de F. 203-205°C.

5 Ejemplo 239

Preparación de 17-butirato-21-bromuro de betametasona

Una solución de 25 mg de 17,21-metil-ortobutirato de betametasona (P. de F. 143°C) en 2,5 mg de DMF-DMSO (1:1) se trató con pentabromuro de fósforo durante 18 minutos a temperatura ambiente. La separación por cromatografía en capa delgada preparativa y la recristalización en acetato de etilo-hexano proporcionaron 21 mg de producto puro, P. de F. 183-185°C.

15 Ejemplo 240

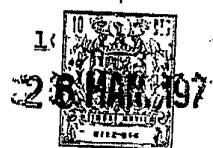
Preparación de 17-butirato-21-bromuro de dexametasona

A una solución de 25 mg de 17,21-metil-ortobutirato de dexametasona (P. de F. 166-169°C) en 2,5 ml de DMF, se añadieron 18 mg de pentabromuro de fósforo. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 25 minutos y se trató por un método similar al descrito en el Ejemplo 236 dando el producto bruto. El producto puro, P. de F. 221-224°C (descomposición) se obtuvo por recristalización en acetona-hexano con un rendimiento de 20 mg.

25 Ejemplo 241

Preparación de 17-propionato-21-fluoruro de betametasona

Una mezcla preparada a partir de 17,21-etilortopropionato de betametasona (P. de F. 208-211°C) (50 mg),



1 DMF (4,5 ml) y pentafluoruro de fósforo (15 mg) se dejó re-  
posar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La cromato-  
grafía en capa delgada preparativa y directa de la mezcla  
de reacción y la recristalización en acetona-hexano propor-  
5 cionaron 37 mg del producto puro (P. de F. 221-224°C).

Ejemplo 242

Preparación de 17-butilato-21-fluoruro de  
betametasona

Una mezcla preparada a partir de 17,21-metil-  
10 ortobutilato de betametasona (P. de F. 148°C) (50 mg), DMF  
(4,5 ml) y pentafluoruro de fósforo (15 mg) se trató por un  
método similar al descrito en el Ejemplo 241 dando 33 mg  
del producto puro (P. de F. 246-248°C).

Ejemplo 243

15 Preparación de 17-propionato-21-fluoruro de  
dexametasona

Una mezcla preparada a partir de 17,21-etil-  
ortopropionato de dexametasona (P. de F. 219-221°C) (50 mg),  
DMF (4,5 ml) y pentafluoruro de fósforo (15 mg) se trató  
20 por un método similar al descrito en el Ejemplo 241. La re-  
cristalización del producto bruto así obtenido en acetona-  
hexano dió 35 mg del producto puro (P. de F. 218-222°C).

25

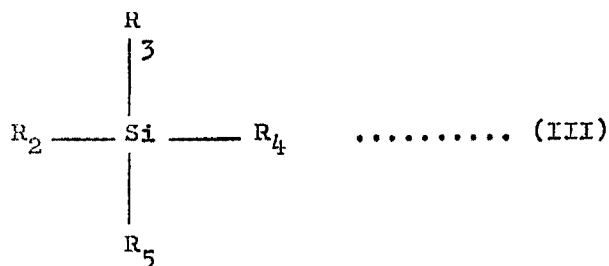
30





1 grupo que consiste en haluro de sililo, haluro de acilo,  
 oxihaluro de fósforo, haluro de sulfonilo, N-haloimida, N-  
 haloamida y pentahaluro de fósforo en presencia de un disol-  
 vente polar orgánico seleccionado del grupo que consiste en  
 5 dimetilformamida, N-metilpirrolidona, triamida hexametilfos-  
 fórica, dimetilsulfóxido y una mezcla del disolvente polar  
 orgánico y un disolvente no polar orgánico.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindica-  
 ción 1ª, en donde dicho haluro de sililo es un compuesto  
 10 representado por la fórmula general:



15 en donde de uno a tres de R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son halógeno y  
 los otros se seleccionan independientemente del grupo que  
 20 consiste en alcoholo inferior, alquenilo inferior, alcoxi  
 inferior y fenilo.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindica-  
 ción 1ª, en donde el haluro de acilo se selecciona del gru-  
 po que consiste en compuestos representados por las fórmu-  
 25 las generales

*Handwritten signature or initials*



1



y

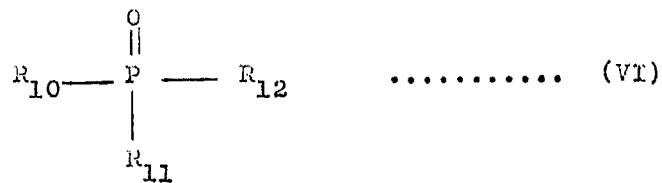
5



en donde  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en alcoholo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, alqueniolo que contiene de 1 a 18 átomos de carbono, cicloalcoholo que contiene de 4 a 10 átomos de carbono, haloformilo, alcoxicarbonylo inferior, arilo y anillo de lactona insaturado,  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en fenileno, vinileno y alcoholeno que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, al menos uno de  $R_8$  y  $R_9$  es halógeno y el otro es alcoxi inferior, y X es como se ha definido antes.

4a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde dicho oxihaluro de fósforo es un compuesto representado por la fórmula general

20



en donde de uno a tres de  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son halógeno y los otros se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoholo inferior, alcoxi inferior, fenilo y fenoxi.

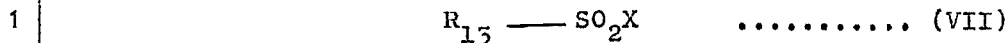
*[Handwritten signature]*

30

5a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en donde dicho haluro de sulfonilo es un compuesto representado por la fórmula general



26



en donde  $R_{13}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrox-  
5 xi, alcoholo inferior y fenilo, y X es como se ha definido  
antes.

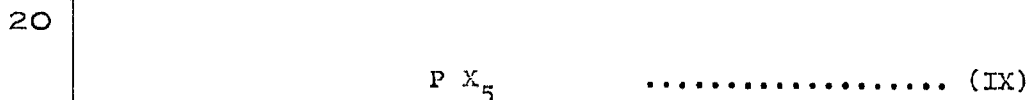
6a.- Un método de acuerdo con la reivindica-  
ción 1a, en donde dicha N-haloimida se selecciona del grupo  
que consiste en N-haloftalimida y N-halosuccinimida.

7a.- Un método de acuerdo con la reivindica-  
10 ción 1a, en donde dicha N-haloamida es un compuesto repre-  
sentado por la fórmula general



15 en donde  $R_{14}$  es alcoholo inferior y X es como se ha defini-  
do antes.

8a.- Un método de acuerdo con la reivindi-  
cación 1a, en donde dicho pentahaluro de fósforo es un com-  
puesto representado por la fórmula general



en donde X es como se ha definido antes.

9a.- Un método de acuerdo con la reivindi-  
25 cación 1a, en donde dicho 17alfa-éster-21-halo-pregnano es  
17alfa-éster-21-halo-hidrocortisona, 17alfa-éster-21-halo-  
prednisolona, 17alfa-éster-21-halo-triamcinolona, 17alfa-  
éster-21-halo-dexametasona, 17alfa-éster-21-halo-betameta-  
sona, 17alfa-éster-21-halo-parametasona ó 17alfa-éster-21-  
30 halo-fluorocinolona.



FE DE ERRATAS

En la página 4 y en la página 111, en la fórmula II se advierte la omisión de un enlace sencillo.

En la página 5 línea 12, donde se lee "de 1 a 5 átomos" debe leerse "hasta 5 átomos".

En la página 7 en la tercera línea después de la fórmula a continuación de la expresión "alcohilo inferior", falta "alquenilo inferior", que se ha omitido inadvertidamente. En la misma página, línea 29, donde se lee "1" debe leerse "2".

En la página 8, línea 4 al final, y en la página 9, línea 21, falta "y X es como se ha definido antes", que se ha omitido inadvertidamente.

En la página 11, línea 1, falta la palabra "hidroxi" como otro significado para la definición del símbolo " $Y_1$ ", el cual se ha omitido inadvertidamente.

En la página 12, línea 2, del texto del ejemplo 4 donde se lee "pentil" debe leerse "butil".

En la página 27, línea 3 del ejemplo 45, donde se lee "dicloruro de dimetoxisililo" debe leerse "cloruro de trimetilsililo".

En la página 34, línea 1 donde se lee "beta" al final de la línea, debe leerse "alfa".

En la página 38, segunda línea del ejemplo 80 donde se lee "coumalilo", debe leerse "cumarilo".

En la página 52, línea 2 donde se lee "oleanoilo" debe leerse "oleilo".

En la página 72, primera línea del ejemplo 140 donde se lee "ml" debe leerse "mg".

En la página 79, línea última donde se lee "metil" debe leerse "hidroxi".

En la página 97, cuarta y quinta línea del ejemplo 212 donde dice "dimetilsulfóxido (abreviado en lo que sigue DMF)", debe leerse "DMF".

En la página 111, cuarta y quinta línea después de la fórmula I, donde se lee "17 alfa-21-hidroxi-pregnano" debe leerse la expresión correcta "17 alfa-21-ortoéster cíclico del 17 alfa-21-dihidroxi-pregnano".

En la página 112, las tres últimas líneas de la reivindicación 2<sup>a</sup> deben leerse de la siguiente forma: "los otros son independientemente, alquenilo inferior, alcoxi inferior y alcoholo inferior substituidos con halógeno". Finalmente en la página 113 la definición del símbolo  $R_G$  ha de estar de acuerdo con los significados ilustrados en los ejemplos.

07118

JAB/JL.