

ESPAÑA

| | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO | 10 | A1 |
| | | 21 | 449.642 | | |
| | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | | |
| | | | 7-7-76 | | |

PATENTE DE INVENCION

| | | | | | | |
|----|--------------|--------|---------|----|--------|----------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS | |
| | 31 | NUMERO | 593.903 | | 7-7-75 | ESTADOS UNIDOS |

| | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | C07J/A61K | | |

| | |
|---|------------------------|
| 54 | TITULO DE LA INVENCION |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CICLOPENTANOFENANTRENO. | |

| | |
|------------------|-----------------|
| 71 | SOLICITANTE (S) |
| SYNTEX (USA) INC | |

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| 3401 Hillview Acenue, Palo Alto, California 94304, Estados Unidos. |

| | |
|---|---------------|
| 72 | INVENTOR (ES) |
| MICHAEL MARX y DENIS JOHN KERTESZ, ambos estadounidenses. | |

| | |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
| | |

| | |
|-----------------------------|---------------|
| 74 | REPRESENTANTE |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU. | |

1

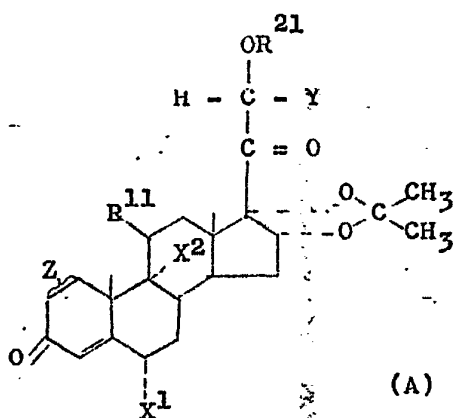
SUMARIO

La presente invención se refiere a derivados del ciclopentanofenantreno y a ciertos nuevos compuestos obtenidos como productos intermediarios.

5

Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula:

10



15

donde R¹¹ es cloro o hidroxilo; R²¹ es alquilo inferior conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono; X¹ y X² son independientemente hidrógeno, cloro o flúor, con la condición de que cuando R¹¹ es cloro, X² es cloro; Y es OR²¹, SR^{21'}, bromo, cloro, ciano, tiociano o azido y R^{21'} es alquilo inferior que contiene de 1 a 8 átomos de carbono o fenilo, y R²¹ es como se definió anteriormente, pero independientes uno del otro, y Z es un simple o doble enlace

20

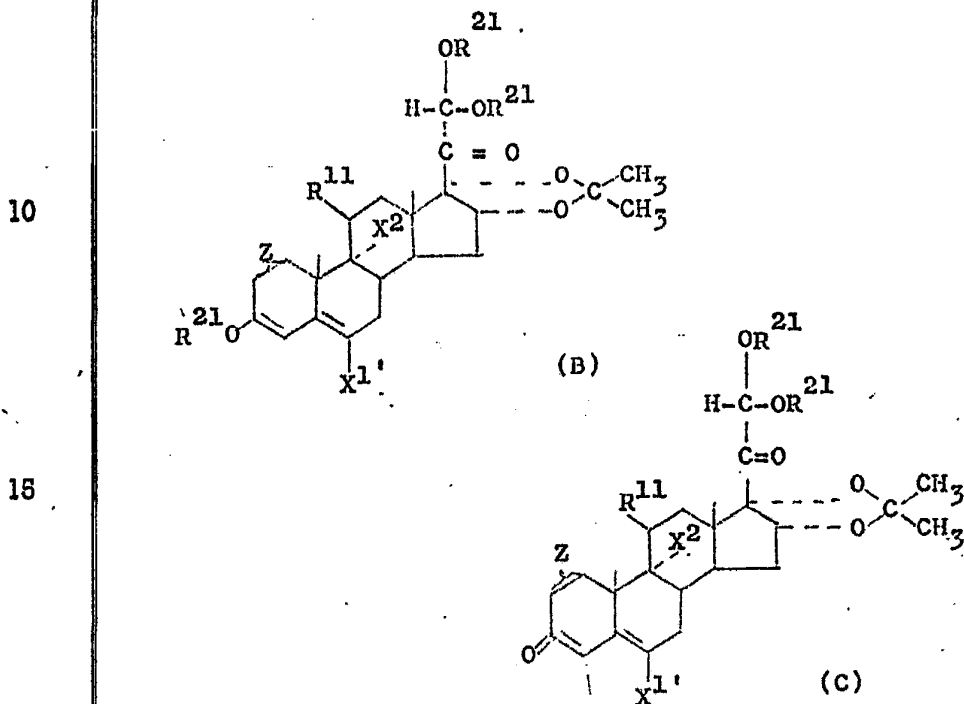
25

Los compuestos preferidos dentro de la subclase definida en el párrafo anterior, son aquellos en donde Y es OR²¹. Aún más, compuestos particularmente preferidos son los 21,21-bisalquil éteres simétricos, y en particular los 21,21-bis-metil éteres.

30

Además, la presente invención se refiere a

1 ciertos compuestos obtenidos como productos interme-
diarios en la preparación de los compuestos de fór-
mula (A), que exhiben actividad farmacológica simi-
lar. Estos nuevos productos intermediarios están
5 representados por las fórmulas:



20 donde $X^{1'}$ es hidrógeno, cloro o flúor cuando Z es un simple enlace, y cloro o flúor cuando Z es un doble enlace; R^{11} , R^{21} y X^2 son como se definió anteriormente y todos los sustituyentes R^{21} son idénticos.

25 Los compuestos preferidos comprendidos por las fórmulas (B) y (C) son aquellos en que R^{21} es metilo o etilo.

30 Los compuestos de la presente invención son agentes anti-inflamatorios tópicos potentes. Aún cuando los compuestos presentes exhiben actividad sistémica baja en la rata, como se determina por ensa-

1 yos standard, v.g., el ensayo timolítico en la rata
y el ensayo anti-inflamatorio utilizando el edema
5 en la pata de la rata inducido por carragenina, es-
tos compuestos exhiben alta actividad tópica en hu-
manos, como se determina por el ensayo de Stoughton-
McKenzie (Ensayo Vasoconstrictor en Humanos). A
10 pesar de que los efectos sistémicos tales como atro-
fia adrenal, efectos mineralocorticoides y trastor-
nos del colágeno pueden producirse por grandes do-
sis de los compuestos presentes cuando se adminis-
tran por períodos de tiempo prolongados, la relación
favorable de la actividad tópica/sistémica de los
compuestos presentes permite el uso de dosis peque-
15 ñas, en tal forma que los efectos sistémicos son
mínimos. Esta combinación de elevada actividad anti-
inflamatorio tópica asociada con actividad sistémica
insignificante hace que los compuestos presentes
sean altamente adecuados para el alivio de trastor-
nos inflamatorios.

20 La presente invención se refiere además a
un método para tratar síntomas asociados con tras-
tornos inflamatorios que comprende administrar una
cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de
25 aquellos representados por las fórmulas (A), (B) y
(C), o una composición farmacéutica que incorpore
dichos compuestos como ingrediente activo.

30 La presente invención se refiere además a
composiciones farmacéuticas útiles para el trata-
miento de trastornos inflamatorios. Estas composi-
ciones comprenden una cantidad efectiva de un com-

1 puesto seleccionado de los representados por las fórmulas (A), (B) y (C) en mezcla con un vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

5 Vehículos adecuados o vehículos medicamentosos para la aplicación tópica de los nuevos esteroides de la presente invención incluyen cremas, ungüentos, lociones, emulsiones, soluciones y similares. Por ejemplo, un ungüento adecuado para la aplicación tópica de los compuestos de la presente invención contiene de 15 a 45% en peso de un alcohol graso saturado que contiene de 16 a 24 átomos de carbono, tal como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behénico etc., y 45 a 85% en peso de un disolvente glicólico tal como propilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, y mezclas de los mismos. El ungüento puede contener también de 0 a 15% en peso de un plastificante tal como polietilenglicol, 1, 2, 6-hexantriol, sorbitol, glicerol y similares; de 0 a 15% en peso de un agente de acoplamiento tal como un ácido graso saturado que contiene de 16 a 24 átomos de carbono, v.g., ácido esteárico, ácido palmítico, ácido behénico, una amida de un ácido graso, v.g., oleamida, palmitamida, estearamida, behenamida, y un éster de un ácido graso que tiene de 16 a 24 átomos de carbono tal como monoestearato de sorbitol, monoestearato de polietilenglicol, monoestearato de poli propilenglicol, o el monoéster correspondiente de otros ácidos grasos tales como ácido oleico y ácido palmítico; y de 0 a 20% en peso de un penetrante tal como sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, dime-

10

15

20

25

30

1 tilformamida, etc.

3 La concentración del corticoide en las com
posiciones farmacéuticas adecuadas para aplicación
tópica variará de acuerdo con la actividad particu-
5 lar del esteroide empleado, en combinación con el
padecimiento y el paciente de que se trate. En ge-
neral, se emplean ventajosamente preparaciones tó-
picas que contienen de 0,005 a 1% en peso del este-
roide activo.

10 En la descripción y reivindicaciones se
emplean las definiciones siguientes:

La línea punteada (---) en las fórmulas
ilustradas indica que el sustituyente unido a tales
posiciones está en configuración (α).

15 La línea continua (—) en las fórmulas
ilustradas indica que el sustituyente unido a tales
posiciones está en configuración (β).

20 El término "alquilo inferior" define hidro-
carburos alifáticos que contienen de 1 a 8 átomos de
carbono, incluyendo todos los isómeros. Grupos al-
quilo inferior típicos son metilo, etilo, n-propilo,
isopropilo, n-butilo, secbutilo, n-amilo, n-hexilo,
n-heptilo, n-octilo, etc.

25 Los compuestos de fórmula (A) donde Y y
OR²¹ no son idénticos existen en dos formas epimé-
ricas i.e., las formas 21(R) y 21(S). Por lo tanto,
la nomenclatura, fórmulas y discusión presente se
refieren a ambas formas y mezclas de las mismas, a
menos que se especifique lo contrario.

30

DESCRIPCION DETALLADA

En un aspecto más, la presente invención está dirigida a métodos para preparar los compuestos de fórmulas (A), (B) y (C) de acuerdo con las secuencias de reacciones siguientes:

1

5

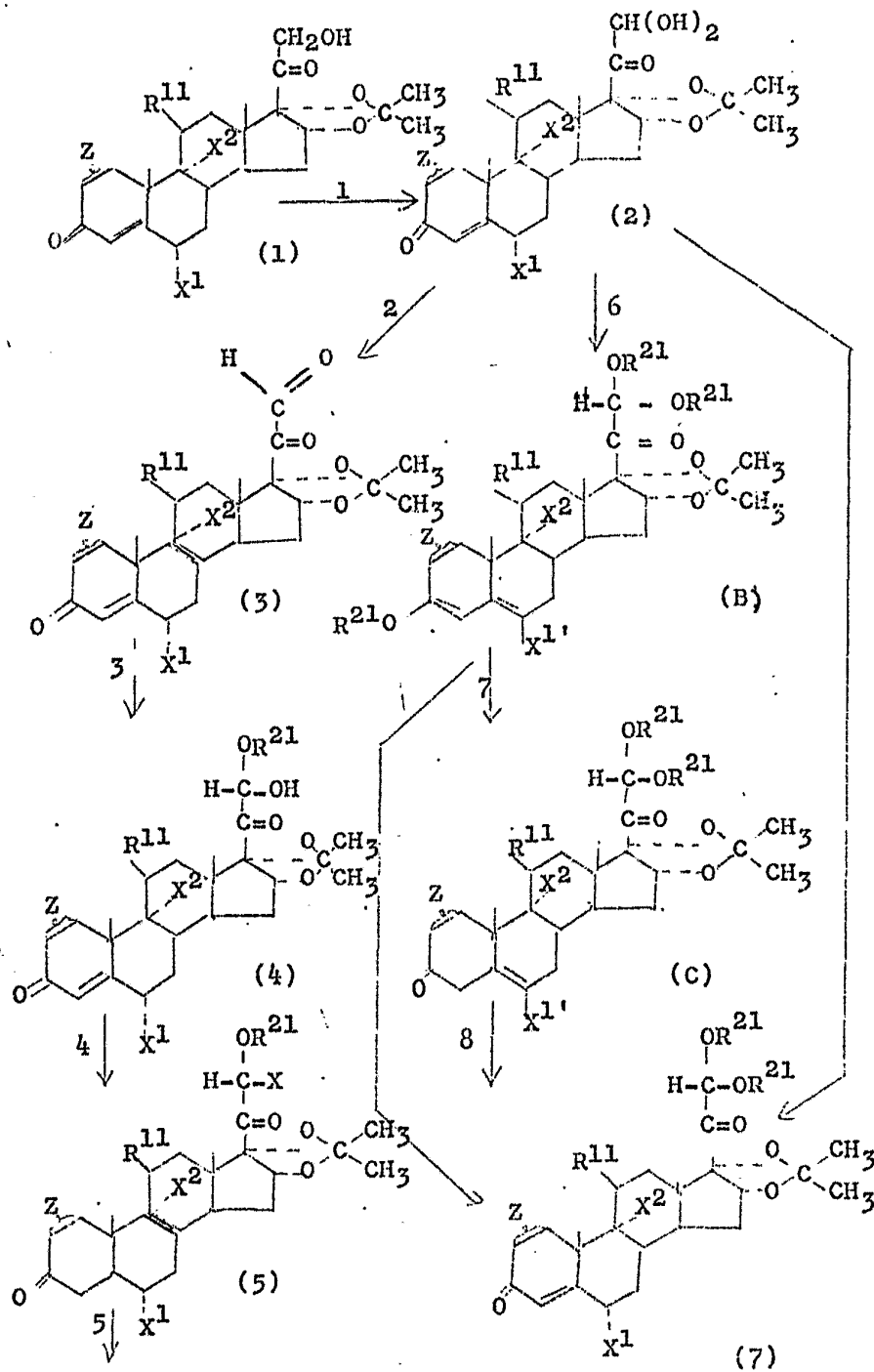
10

15

20

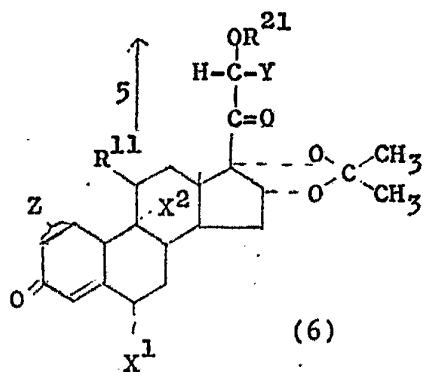
25

30



1

5



(6)

10

En las fórmulas anteriores R^{11} , R^{21} , X^1 , X^2 y Z son como se definió anteriormente; Y es OR^{21} , $SR^{21'}$, ciano, tiociano o azido y R^{21} y $R^{21'}$ son como se definió anteriormente; X es cloro o bromo y X^1 es hidrógeno, cloro o flúor cuando Z es un enlace sencillo, y cloro o flúor cuando Z es un doble enlace.

15

Con referencia a los pasos de reacción 1-5, un 21-hidroxi esteroide (1) se pone en contacto con aire en presencia de un catalizador de cobre (II) tal como acetato cúprico, para dar el 21-hidrato de aldehído (2). La reacción se efectúa de preferencia en metanol, a una temperatura de 5 a 30°C por un período de 30 minutos a 6 horas.

20

El 21-hidrato de aldehído (2) se calienta entonces al vacío a una temperatura de 100 a 130°C por un período de 30 minutos a 3 horas, para producir el 21-aldehído (3) que se hace reaccionar con un alcohol inferior que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, a una temperatura de 20 a 60°C, durante un período de 15 minutos a 1 hora, para producir el 21-aldehído hemiacetal (4).

25

30

Por reacción del 21-aldehído hemiacetal (4) con un agente halogenante adecuado tal como cloruro

1 de metansulfonilo, cloruro de tionilo o bromuro de
3 tionilo en presencia de una base orgánica tal como
trietilamina, piridina y similares se obtiene el
21-halo-21-alquil éter (5). La reacción se efectúa
5 de preferencia en un disolvente orgánico clorado
tal como cloruro de metileno, cloroformo, 1,1-dicloro
roetano y similares, por un período de 1 a 16 ho-
ras, y a temperatura de -20° a + 10°C.

10 El 21-halo-21-alquil éter (5) así obteni-
do se emplea entonces para preparar el 21-aldehido
acetal [(6), Y=OR²¹], el 21-azido-21-alquil éter [(6),
Y=azido], el 21-tiociano-21-alquil éter [(6), Y =
tiociano], el 21-ciano-21-alquil éter [(6), Y = cia-
no], el 21-tiofenil-21-alquil éter [(6), Y = tiofe-
15 nilo], y el 21-tioalquil-21-alquil éter [(6), Y=tio-
alquilo].

20 La preparación del 21-aldehido acetal [(6),
Y = OR²¹], se logra tratando el 21-halo-21-alquil
éter (5) con un alcóxido de metal alcalino, de prefe-
rencia un alcóxido de sodio tal como metóxido de so-
dio, etóxido de sodio, etc. La reacción se efectúa
en un medio que contiene usualmente el alcohol co-
rrespondiente al alcóxido empleado, aún cuando se
25 puede usar un disolvente inerte a los otros reaccio-
nantes. La temperatura de la reacción se mantiene
de preferencia entre 20 y 60°C, durante un período
de 2 a 6 horas.

30 El 21-azido-21-alquil éter [(6), Y = azido],
se prepara tratando el 21-halo-21-alquil éter (5)
con una azida de metal alcalino, de preferencia azida

1 de sodio, en un disolvente orgánico inerte aprótico
tal como dimetilformamida, acetona, hexametilfos-
foramida, sulfóxido de dimetilo y similares. La reac-
ción se efectúa de preferencia a una temperatura de
5 20 a 60°C, durante un período de 2 a 12 horas.

La preparación del 21-tiociano-21-alkuil
éter [(6), Y = tiociano], el 21-ciano-21-alkuil éter
[(6), Y = ciano], el 21-tiofenil-21-alkuil éter [(6),
Y = tiofenilo] y el 21-tioalkuil-21-alkuil éter [(6),
10 Y = tialquilo], se logra de acuerdo con el procedi-
miento descrito en el párrafo anterior, es decir, el
21-halo-21-alkuil éter (5) se trata con una sal de
metal alcalino adecuada tal como tiocianato de pota-
sio, cianuro de sodio, tiofenilato de sodio o tioal-
quilato de sodio en un disolvente orgánico inerte
15 aprótico tal como dimetilformamida, acetona, hexame-
tilfosforamida, sulfóxido de dimetilo y similares, a
una temperatura de 20 a 80°C, durante un período de
2 a 16 horas.

20 Los compuestos de fórmula (A) que tienen
grupos R²¹ idénticos se preparan convenientemente
vía los pasos de reacción 6-8, como sigue:

Un 21-hidrato de aldehido (2) se trata con
un ortoformiato de tialquilo tal como ortoformiato
de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoformiato
de tri-n-propilo y similares, en presencia de un
25 ácido fuerte tal como ácido perclórico, ácido p-to-
luensulfónico, ácido sulfúrico y similares, para
obtener el 3-alkoxi-3,5-dien-21-acetal (B). La reac-
ción se efectúa en presencia del alkanol correspon-

30

1 diente al ortoformiato de trialquilo empleado, a una
3 temperatura de 50 a 100°C por un período de 2 a 12
horas.

5 Por tratamiento del 3-alcoxi compuesto (B)
así obtenido, con un ácido inorgánico diluido tal
como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares
se obtiene el 3-oxo-5-en-21-acetal (C). Esta reac-
ción se efectúa de preferencia en acetona acuosa, a
una temperatura de 50 a 80°C durante un período de
10 30 minutos a 4 horas.

15 Después se trata el 3-oxo-5-en-21-acetal
(C) con una base tal como hidróxido de sodio, hidró-
xido de potasio, hidróxido de amonio y similares,
para dar el 3-oxo-4-en-21-acetal (7). Esta reacción
se efectúa de preferencia en un disolvente tal como
cloruro de metileno/metanol, acetona o metanol acuo-
sos, a temperatura de 30 a 60°C durante un período
de 30 minutos a 4 horas.

20 Alternativamente el 3-alcoxi-3,5-dien-21-
acetal (B) puede tratarse con una concentración ma-
yor de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico,
ácido perclórico, ácido sulfúrico y similares, para
dar directamente el 3-oxo-4-en-21-acetal (7). Esta
reacción se efectúa de preferencia en acetona acuosa.

25 Para aquellos 21-hidratos de aldehído (2)
donde Z es un doble enlace y X¹ es hidrógeno, las con-
diciones de reacción del paso (6) llevan directamen-
te a los compuestos de fórmula (7).

30 Los 21-hidroxi esteroides usados como ma-
terias primas (1) para preparar los 21-acetales.

1 y 21 compuestos difuncionales de la presente inven-
ción son compuestos comerciales o pueden prepararse
de acuerdo con procedimientos conocidos. Se puede
obtener información referente a la preparación de
5 21-hidroxi esteroides adecuados para emplearse en la
preparación de los compuestos de fórmulas (A), (B) y
(C) por ejemplo de las Patentes norteamericanas Nos.
3,048,581 y 3,126,375 y de Fried y colaboradores, J.
A. Chem. Soc. 80, 2338 (1958) y Mills y colaboradores,
10 J. Am. Chem. Soc. 82, 3399 (1960). Información adi-
cional referente a la preparación de 21-hidroxi es-
teroides adecuados para la preparación de compuestos
de fórmulas (A), (B) y (C) puede encontrarse, por
ejemplo, en las Patentes norteamericanas 2,894,963,
15 3,013,033 y 3,119,748; y Edwards y colaboradores,
Proc. Chem. Soc. (Londres), p. 87 (1959); Edwards y
colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 82, 2318 (1960), y
Taub y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 80, 4435
(1958).

20 DESCRIPCION DE LAS REPRESENTACIONES ESPECIFICAS

La siguiente descripción específica se da
para facilitar a los peritos en la materia a enten-
der más claramente y practicar la presente invención.
No debe considerarse como una limitación al alcance
25 de la invención, sino simplemente como ilustrativa y
representativa de la misma.

EJEMPLO 1

16,17-acetónido de 6 α ,9 β -difluoro-11 β ,16 α ,
17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

30 A una suspensión espesa de 12,0 g. del 16,

1

5

10

15

17-acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetra
hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 130 ml. de me-
tanol seco se le agrega una solución de 0,68 g. de
acetato cúprico hidratado en 40 ml. de metanol. La
mezcla se airea entonces durante dos horas. Después
se evapora la mezcla a sequedad y el residuo se toma
en acetato de etilo y lava con agua y con solución
acuosa diluída de bicarbonato de potasio y otra vez
con agua. La solución se evapora a sequedad y el re-
siduo resultante se disuelve en acetona. La solu-
ción acetónica se diluye con un volumen considerable
de agua y el precipitado resultante se filtra y seca
al vacío, para dar el 16,17-acetónido de 6 α ,9 α -difluo-
ro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-
diona.

EJEMPLO 2

16,17-acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,
17 α -trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-21-triona.

20

Cuatro gramos del 16,17-acetónido de 6 α ,9 α -
difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona se calientan bajo alto vacío en un
baño de aceite a 100 $^{\circ}$ C, por una hora, para dar el
16,17-acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -trih-
droxipregna-1,4-dien-3,20-21-triona.

25

EJEMPLO 3.

16,17-acetónido 21-metil éter de 6 α ,9 α -di-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
-3,20-diona.

30

El 16,17-acetónido de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,
16 α ,17 α -trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-21-triona,

1 obtenido en el Ejemplo 2 se disuelve en 50 ml. de me-
tanol seco. Después de agitación a temperatura am-
biente durante aproximadamente 15 minutos la solución
5 amarilla se vuelve incolora. Se evapora entonces y
seca a 50°C bajo vacío para dar el 16,17-acetónido-
21-metil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-
pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

Reemplazando en el procedimiento anterior
el metanol por otros alcoholes inferiores, v.g.,
10 etanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, alcohol
amílico, etc., se obtienen los correspondientes 21-
aldehído hemiacetales, por ejemplo:

15 16,17-acetónido-21-etil éter de 6,9 -difluoro-
11,16,17,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-
diona,

16,17-acetónido-21-n-propil éter de 6 α ,9 α -di-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-isopropil éter de 6 α ,9 α -di-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-butil éter de 6 α ,9 α -difluo-
ro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 6 α ,9 α -di-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 6 α ,9 α -difluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-
diona etc.

1

EJEMPLO 4

16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

5

Dos y medio gramos del 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona se disuelven en 100 ml. de cloruro de metileno seco, se le agregan 1,2 ml. de trietilamina y la solución se enfría a -15 $^{\circ}$ C bajo atmósfera de nitrógeno. Se le agregan entonces 1,2 ml. de cloruro de metanosulfonilo y la solución se deja calentar a 0 $^{\circ}$ C bajo agitación. Después de 16 horas a 0 $^{\circ}$ C se obtiene el 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, p.f. 207-213 $^{\circ}$ C. El producto puede recuperarse por evaporación del disolvente o usarse directamente en solución para el ejemplo siguiente.

10

15

20

Repitiendo el procedimiento anterior pero sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por bromuro de metanosulfonilo se obtiene el 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-bromo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

25

En forma similar se preparan otros 21-halo-21-alquil éteres de esteroides, por ejemplo:

16,17-acetónido-21-etil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20 diona,

30

16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-

- 1 pregna-1,4-dien-3,20-diona,
 16,17-acetónido-21-isopropil éter de 21-
 cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-
 pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-n-butil éter de 21-clo
 ro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
 1,4-dien-3,20-diona,
 16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 21-
 c-loro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-
10 pregna-1,4-dien-3,20-diona,
 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-clo
 ro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
 1,4-dien-3,20-diona,
 16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 21-clo
15 ro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
 1,4-dien-3,20-diona,
 16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 21-clo
 ro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
 1,4-dien-3,20-diona,
 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 21-clo
20 ro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
 1,4-dien-3,20-diona, y también los 21-bromo-21-alquil
 éteres esteroidales correspondientes, v.g.,
 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-bromo-
25 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
 1,4-dien-3,20-diona,
 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-bro
 mo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
 1,4-dien-3,20-diona,
30 16,17-acetónido-21-isopropil éter de 21-

1 bromo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21-n-butil éter de 21-bromo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 21-bromo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-bromo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 21-bromo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 21-bromo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, y

20 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 21-bromo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 5

16,17-acetónido-21,21-bismetiléter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

25 A la solución del 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona en cloruro de metileno, obtenida en el Ejemplo 4, se le agregan 200 ml. de metanol seco y se elimina entonces el cloruro de metileno por destilación. La solución resultante se

30

1 calienta a 60°C bajo nitrógeno, mientras se le agrega
gota a gota una solución 0,5N de metóxido de sodio en
metanol, a una velocidad suficiente para mantener un
pH de 8. Después de aproximadamente 4 horas la reac-
5 ción es completa, y entonces la mezcla reaccionante
se concentra a aproximadamente 50 ml. por evaporación.
El precipitado resultante se filtra, lava con agua y
seca al vacío. El precipitado se recristaliza de una
mezcla de metanol y cloruro de metileno, para dar el
10 16,17-acetónido-21,21-bismetil éter de 6 α ,9 α -difluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-
diona, p.f. 291-292°C.

Repetiendo el procedimiento anterior pero
sustituyendo el metóxido de sodio por otros alcóxidos
y usando el alcohol correspondiente al alcóxido em-
15 pleado se obtienen los 21-metil-21-alkil éteres este-
roidales correspondientes, por ejemplo:

16,17-acetónido-21-metil, 21-etil diéter de
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
20 1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil, 21-n-propil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil, 21-n-isopropil di-
25 éter de 6 α ,9 α -difluoro- 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidro
xipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil, 21-n-butil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-metil, 21-sec-butil diéter

1 de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21-metil,21-n-amil diéter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil, 21-n-hexil diéter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-metil, 21-n-heptil diéter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, y

15 16,17-acetónido-21-metil, 21-n-octil diéter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, epímero A, p.f. 189-193 $^{\circ}$ C; epímero B, p.f. 113-116 $^{\circ}$ C.

En forma similar se preparan otros 21,21-bis-alquil éteres esteroidales y 21-alquil éteres mixtos esteroidales, por ejemplo:

20 16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, p.f. 269-275 $^{\circ}$ C

16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, p.f. 244-248 $^{\circ}$ C,

25 16,17-acetónido-21,21-bis-isopropil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21,21-bis-n-butil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

1 16,17-acetónido-21,21-bis-sec-butil éter de
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21,21-bis-n-hexil éter de
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21,21-bis-n-heptil éter de
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21,21-bis-n-octil éter de
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-etil, 21-n-propil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-etil, 21-n-butil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-n-propil, 21-n-butil
diéter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahi-
droxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-etil, 21-n-hexil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-etil, 21-n-heptil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-etil, 21-n-octil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

1 16,17-acetónido-21-n-propil, 21-n-amil di-
éster de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidro-
xipregna-1,4-dien-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21-isopropil, 21-n-hexil
diéster de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahi-
droxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-n-propil, 21-n-heptil
diéster de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahi-
droxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-n-propil, 21-n-octil
diéster de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahi-
droxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16 16,17-acetónido-21-n-amil, 21-n-hexil dié-
ter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidro-
xipregna-1,4-dien-3,20-diona,

17 16,17-acetónido-21-n-amil, 21-n-heptil di-
éster de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidro-
xipregna-1,4-dien-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-n-amil, 21-n-octil di-
éster de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidro-
xipregna-1,4-dien-3,20-diona,

21 16,17-acetónido-21-n-heptil, 21-n-hexil
diéster de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahi-
droxipregna-1,4-dien-3,20-diona, y

25 16,17-acetónido-21-n-hexil, 21-n-octil di-
éster de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidro-
xipregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 6

30 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-

1

1,4-dien-3,20-diona.

5

10

15

20

25

30

A una solución de 100 mg. del 16,17-acetónido 21-metil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 50 ml. de cloruro de metileno (obtenida en el Ejemplo 4) se le agregan 10 ml. de dimetilformamida seca y se elimina entonces el cloruro de metileno por destilación. A la solución resultante se le agregan 40 mg. de azida de sodio y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla reaccionante se vierte entonces en agua y la mezcla resultante se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, secan sobre sulfato de sodio y evaporan a sequedad. El producto impuro resultante se cromatografía usando una placa de sílice GF (1 m. x 20 cm. x 0,5 mm), la cual se desarrolla dos veces con 12% de acetona en hexano. El producto se recupera de la placa, obteniéndose así el 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, p.f. 220 $^{\circ}$ -222 $^{\circ}$ C.

En forma similar se preparan otros 21-azido-21-alquil éteres esteroidales, por ejemplo:

16,17-acetónido-21-etil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-isopropil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-

1

pregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-butil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

5

16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

10

16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

15

16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, y

16,17-acetónido-21-n-octil éter de 21-azido-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

20

EJEMPLO 7

16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9-difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

25

A una solución de 160 mg. del 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 80 ml. de cloruro de metileno (obtenida en el Ejemplo 4) se le agregan 30 ml. de dimetilformamida seca y se elimina el cloruro de metileno por destilación. Después se agregan 265 mg. de tiocia-

30

1 nato de potasio y la mezcla se calienta bajo nitrógeno a 70°C. Después de 4 horas se vierte en agua y la
mezcla acuosa resultante se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, seca sobre
5 sulfato de sodio y evapora a sequedad. El producto se cromatografía entonces en una placa de sílice GF (1m x 20 cm x 0,5 mm) y se desarrolla con 15% de acetona en hexano. El producto se separa de la placa, para dar el 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -difluoro-
10 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona, pf. 233-237°C.

En forma similar se preparan otros 21-tiociano-21-alquil éteres esteroïdales, por ejemplo:

15 16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-propil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-isopropil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-n-butil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-n-amil-éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-

1 1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona, y

10 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxi-21-tiocianopregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 8

16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

15 A una solución de 160 mg. del 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 80 ml. de cloruro de metileno (obtenida en el Ejemplo 4) se le agregan 30 ml. de dimetilformamida seca y el cloruro de metileno se elimina por destilación. Después se agregan 200 mg. de cianuro de sodio y la mezcla se calienta a 70°C bajo nitrógeno. Después de 4 horas la mezcla reaccionante se vierte en agua y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava entonces con agua, seca sobre sulfato de sodio y evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía preparativa en placa delgada, para dar el 16,17-acetónido-21-metil-éter de 21-ciano-6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, epímero A, p.f. 272-275°C; epímero B, p.f. 219-222°C.

20

25

30

1 En forma similar se preparan otros 21-ciano-
21-alquil éteres esteroidales, por ejemplo:

5 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-6 α ,
9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-ciano-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-isopropil éter de 21-
ciano-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-butil éter de 21-ciano-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 21-
ciano-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-ciano-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 21-ciano-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 21-ciano-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona y

30 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 21-ciano-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona.

EJEMPLO 9

1

16,17-acetónido-21-metil éter de 6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona.

5

A una solución de 140 mg. del 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 70 ml. de cloruro de metileno (obtenida en el Ejemplo 4) se le agregan 30 ml. de acetona y se elimina el cloruro de metileno por destilación. Se agregan entonces aproximadamente 0,5 g. de tiofenilato de sodio, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla reaccionante se vierte entonces en agua y el producto se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, secan sobre sulfato de sodio y evaporan a sequedad. El producto impuro resultante se cromatografía, en una placa de sílice GF (1 m. x 20 cm. x 0,5 mm), que se desarrolla con 20% de acetato de etilo en benceno, para dar el 16,17-acetónido-21-metil éter de 6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona, epímero A, p.f. 247-250°C; epímero B, p.f. 219-222°C.

10

15

20

25

En forma similar se preparan otros 21-tiofenil-21-alquil éteres esteroidales, por ejemplo:

16,17-acetónido-21-etil éter de 6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

30

16,17-acetónido-21-n-propil éter de 6_A,9_A-difluoro-11_β,16_A,17_A,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

1 16,17-acetónido-21-isopropil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21-n-butil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona, y

20 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenilpregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 10

25 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetilpregna-1,4-dien-3,20-diona.

30 A una solución de 140 mg. del 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona en 70 ml de cloruro de metileno (obtenida en el Ejemplo 4) se le agregan 30 ml. de acetona y se elimina el clo-

1 ruro de metileno por destilación. Se agregan aproxima-
madamente 0,5 g. de tioetilato de sodio y la mezcla
se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La
mezcla reaccionante se vierte entonces en agua y el
5 producto se extrae con acetato de etilo. Los extrac-
tos combinados se lavan con agua, secan sobre sulfato
de sodio y evaporan a sequedad. El producto impu-
ro resultante se cromatografía en una placa de sílice
GF (1 m x 20 cm x 0,5 mm), la que se desarrolla dos
10 veces con 12% de acetona en benceno, para dar el 16,
17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,
17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetilpregna-1,4-dien-3,20-
diona, epímero A, p.f. 280-282°C; epímero B, p.f. 254-
256°C.

15 En forma similar se preparan otros 21-tioal-
quil-21-alquil éteres esteroidales, por ejemplo:

16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -difluo-
ro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometilpregna-1,4-
dien-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-n-butil éter de 6 α ,9 α -di-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-butilpreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 6 α ,9 α -
difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-hexil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-propil éter de 6 α ,9 α -
difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometilpreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 6 α ,9 α -
difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometilpregna-

1 1,4-dien-3,20-diona,
3 16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 6_a,9_a-di-
fluoro-11_β,16_α,17_α,21-tetrahidroxi-21-tioetilpregna-
1,4-dien-3,20-diona, y

5 16,17-acetónido-21-metil éter de 6_a,9_a-di-
fluoro-11_β,16_α,17_α,21-tetrahidroxi-21-tio-n-octil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona.

EJEMPLO 11

10 16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 6_a,
9_a-difluoro-11_β,16_α,17_α,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona.

15 a) Se disuelven 300 mg. del 16,17-acetónido
de 6_a,9_a-difluoro-11_β,16_α,17_α,21,21-pentahidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona en una mezcla de 8 ml. de cr-
toformiato de trimetilo y 2 ml. de metanol. Se agre-
gan entonces dos gotas de ácido perclórico concentra-
do y la mezcla se agita y calienta a 50°C bajo nitró-
geno. Después de 2 horas se diluye la mezcla reac-
cionante con acetato de etilo, lava con agua a neutra-
20 lidad, seca sobre sulfato de sodio y evapora a sequi-
dad, para dar el 16,17-acetónido-3,21,21-tris-metil
éter de 6_a,9_a-difluoro-3,11_β,16_α,17_α,21,21-hexahidro-
xipregna-1,3,5-trien-20-na, p.f. 168-176°C.

25 b) Se disuelven 30 mg. de trieno crudo obte-
nido anteriormente en 5 ml. de acetona y 2 ml. de
agua, y se le agrega una gota de ácido clorhídrico
concentrado. Después de someter a reflujo durante
30 minutos bajo nitrógeno se agrega agua a la mezcla
reaccionante, y se elimina la acetona por destila-
30 ción. El precipitado resultante se filtra y seca al

1 vacío, para dar el 16,17-acetónido-21,21-bis-metil
éter de 6,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahi-
droxipregna-1,5-dien-3,20-diona, p.f. 267-270 $^{\circ}$ C.

5 c) Se disuelven 100 mg. del 1,5dieno cru-
do obtenido anteriormente en 15 ml. de una mezcla
de cloruro de metileno-metanol (2:1) y se agrega una
gota de hidróxido de sodio acuoso 3N. Después de
10 15 minutos a temperatura ambiente se diluye la mez-
cla reaccionante con acetato de etilo. Se separa la
fase orgánica, se lava con agua y se seca sobre sul-
fato de sodio. El producto se recristaliza de una
mezcla de metanol-cloruro de metileno, para dar el
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 6 α ,9 α -di-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
15 3,20-diona.

Repitiendo los procedimientos anteriores
pero sustituyendo en el párrafo a) el ortoformiato
de metilo por otros ortoformiatos de alquilo, v.g.,
ortoformiato de trietilo, ortoformiato de tri-n-
20 propilo, ortoformiato de tri-n-butilo, etc., se ob-
tienen los correspondientes 1,4-dien-3,20-diona-21,
21-bis-alquil éteres esteroidales y también los 1,
3,5-trien-20-ona-3,21,21-trialquil éteres esteroidales,
por ejemplo:

25 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
6,9 α -difluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-
1,3,5-trien-20-ona,

30 16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-propil éter
de 6,9 α -difluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipreg-
na-1,3,5-trien-20-ona,

1 16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-butyl éter
de 6,9 α -difluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipreg-
na-1,3,5-trien-20-ona, etc.

5 y también los 1,5-dien-3,20-diona-21,21-bis-alquil
éteres esteroidales, por ejemplo:

 16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6,
9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,5-
dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de
6,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,5-dien-3,20-diona,

 16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
6,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,5-dien-3,20-diona etc.

15 EJEMPLO 12

 En forma similar a los procedimientos de
los Ejemplos 1 a 10, usando como reaccionantes los
compuestos necesarios para el 21-acetal o 21-acetal
mixto deseado, se preparan los compuestos siguientes:

20 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-4-
en-3,20-diona,

 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-4-en-
3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α ,11 β ,21-
triclora-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-1,4-

- 1 dien-3,20-diona, p.f. 180-190°C (descomposición),
16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α ,21-dicloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,21-dicloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α ,11 β ,21-tricloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α ,21-dicloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-cloro-

- 1 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 21-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α ,21-dicloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-cloro-6 α ,fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 21-cloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 21-cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-isopropil éter de 9 α ,11 β ,21-tricloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-n-butyl éter de 9 α ,21-dicloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-cloro-9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-n-octil-éter de 21-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 21-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxipregna-1,4-dien-3,20-

- 1 diona,
3 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-bromo-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-bro-
mo-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-
4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 21-bromo-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-
10 diona,
- 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-bromo-
9 α ,11 -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 21-bromo-
15 9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 21-bromo-
9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-bromo-11 β ,
16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-bro-
mo-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-
diona,
- 25 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-bromo-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 21-bromo-
30 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-
diona,

- 1 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 21-bromo-
9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-bromo-
9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 21-bromo-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 6 α -
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona p.f. 297-299 $^{\circ}$ C,
- 15 16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 6 α ,
9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-
3,20-diona p.f. 246-250 $^{\circ}$ C,
- 20 16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 6 α -
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-
diona, p.f. 270-273 $^{\circ}$ C,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 9 α ,
11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21,21-tetrahidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona, p.f. 179,181 $^{\circ}$ C
- 25 16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 9 α -
cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 9 α -
fluoro- 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona, p.f.280-282 $^{\circ}$ C.
- 30 16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 11 β ,
16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona, p.f.
250-253 $^{\circ}$ C,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 11 β ,

- 1 16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
p.f. 154-158 α C,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 6 α -
cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-
5 diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6 α -
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6 α ,
10 9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6 α -
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-
diona,
15 16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 9 α -
11 β -dicloro- 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21,21-tetrahidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 9 α -
cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
20 1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 9 α -
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 11 β ,
25 16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona, p.f.
224-227 α C,
16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 11 β ,
16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6 α -
30 cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-

- 1 diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 6 Δ ,9 Δ -difluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 9 Δ ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 Δ ,17 Δ ,21,21-tetrahydroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 9 Δ -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 9 Δ -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 17-acetato-21,21-bis-n-propil éter de 6 Δ ,9 Δ -difluoro-11 β ,17 Δ ,21,21-tetrahydroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de 6 α -cloro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 30

1

16,17-acetónido-21,21-bis-n-amil éter de
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

5

16,17-acetónido-21,21-bis-n-hexil éter de
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-
3,20-diona,

10

16,17-acetónido-21,21-bis-n-octil éter de
9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

15

16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21,21-bis-n-octil éter de
11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,

20

16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter
de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter de
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-
4-en-3,20-diona

25

16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter
de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-
en-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter
de 9 α -11 β ,dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21,21-tetrahi-
droxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

30

16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter de
9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter

1 de 9 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter de 11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter de 11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona;

16,17-acetónido-21-metil,21-etil diéter de 6 α -cloro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-metil-21-n-propil diéter de 6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-metil,21-n-propil diéter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil,21-n-propil diéter de 6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-metil,21-n-propil diéter de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 Δ ,17 Δ ,21,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-metil,21-n-propil diéter 9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil,21-n-propil diéter de 9 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-metil-21-n-propil diéter de 11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-

- 1 diona,
- 16,17-acetónido-21-metil,21-n-propil di-
éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-metil,21,n-propil di-
éter de 6 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxi-
pregn-4-en-3,20-diona;
- 16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil diéter
de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-
4-en-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil diéter
de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-
en-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil di-
éter de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21,21-te-
trahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil diéter
de 9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidro-
xipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil di-
éter de 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil di-
éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-
3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil dié-
ter de 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
- 30

- 1 dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil,21-n-propil diéter
de 6 α -cloro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-
en-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-metil,21-n-butil diéter
de 6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-
en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-isopropil,21-n-butil
diéter de 9 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-n-hexil,21-n-propil
diéter de 6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona;
16,17-acetónido-21-metil,21-n-octil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-etil,21-n-hexil diéter
de 6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-
en-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-isopropil,21-n-heptil
diéter de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16,17,21,21-
tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil,21-n-hexil diéter
de 9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-etil,21-n-octil diéter
de 9 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-metil,21-n-octil diéter
de 11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21,21-pentahidroxipregn-4-en-3,20-diona,

1 16,17-acetónido-21-n-propil,21-n-octil di-
éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21-n-amil,21-n-hexil diéter
de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-
4-en-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-n-heptil,21-n-hexil di-
éter de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21,21-tetra
hidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-
-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-

1 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 21-azido-
6 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-
diona,

5 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-azido-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-azido-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-
en-3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-azido-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-azido-
9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipreg-
na-1,4-dien-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-azido-2 α -
cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-azido-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-azido-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-azi-
do-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-
en-3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-azi-
do-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-
diona,

30 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-azido-

- 1 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 21-azido-9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-4-en-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-4-en-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α -fluoro-

- 1 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α ,9 α -di-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregn-
5 4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregn-4-en-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α ,11 β -di-
10 cloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-21-tiociano-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α -cloro-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
15 16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 11 β ,16 α ,
17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregn-4-en-3,20-diona,
20 16,17-acetónido-21-etil éter de 11 β ,16 α ,
17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-3,20-
diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α -cloro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregn-4-en-
25 3,20-diona,
16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 6 α -
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-
1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-octil éter de 6 α -fluoro-
30 ro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregn-4-

- 1 en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-propil éter de 9 α -clo-
ro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiocia-
no-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 11 β ,16 α ,
17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregn-4-en-3,20-
diona,
16,17-acetónido-21-n-amil éter de 11 β ,16 α ,
17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiociano-pregna-1,4-dien-
3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-
en-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-
diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 30

- 1 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-metil éter de 21-ciano-
6 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-
diona,
- 10 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-6 α -
9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-
diona,
- 15 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-6 α -
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-9 α ,
11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-9 α -
cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-9 α -
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-11 β ,
16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-11 β ,
16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil éter de 21-ciano-6 α -
cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 21-ciano-
6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-

- 1 3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-propil éter de 21-ciano-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-
diona,
- 5 16,17-acetónido-21-n-butil éter de 21-ciano-
9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-
1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 21-ciano-
9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-
3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 21-ciano-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -di-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregn-
4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregn-4-en-
3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α ,11 β -di-
cloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -cloro-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,

- 1 16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 Δ ,
17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-
tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-etil éter de 6 Δ -cloro-11 β ,
16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-etil éter de 6 Δ ,9 Δ -di-
fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-
4-en-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-etil éter de 6 Δ -fluoro-
11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-4-en-
3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-etil éter de 9 Δ ,11 β -di-
cloro-6 Δ -fluoro-16 Δ ,17 Δ ,21-trihidroxi-21-tiofenil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-etil éter de 9 Δ -cloro-
6 Δ -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil éter de 9 Δ -fluoro-
11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil éter de 11 β ,16 Δ ,
17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-4-en-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil éter de 11 β ,16 Δ ,
17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-dien-3,20-
diona,

- 1 16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-n-amil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-n-octil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-isopropil éter de 9 α -11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 9 α -cloro-6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiofenil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometil-pregn-4-en-3,20-diona,

- 1 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α ,11 β -di-
cloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-21-tiometil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -cloro-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrahidroxi-21-tiometil-pregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrahidroxi-21-tiometil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -cloro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tiometil-pregn-4-en-
3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α ,9 α -difluo-
ro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregn-4-en-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregn-4-en-
3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α ,11 β ,di-
cloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-21-tioetil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α -cloro-6 α -
fluoro- 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregna-

- 1 1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α -fluoro-
11 β ,16 γ ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-etil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α -cloro-
10 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregn-4-en-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-propil éter de 6 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-
1,4-dien-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 6 α -fluo-
ro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-
4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-propil éter de 11 β ,16 α ,
17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-1,4-dien-
20 3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-octil éter de 6 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-n-octil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-sec-butil éter de 6 α -
25 fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-sec-butil-
pregn-4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-heptil éter de 9 α -cloro-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-heptil-
pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-n-hexil éter de 9 α -fluoro-

- 1 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-hexil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-n-amil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrahidroxi-21-tio-n-amil-pregna-1,4-dien-3,20-
5 diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α ,9 α -di-
10 fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregn-
4-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregn-4-en-
3,20-diona,
15 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α ,11 β -di-
cloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-21-tioetil-preg-
na-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -cloro-
6 α -fluoro- 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-
20 pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregna-1,4-
dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregn-4-en-3,20-diona,
25 16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -cloro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tioetil-pregn-4-en-
30 3,20-diona,

- 1 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 5 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 Δ ,9 α -difluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 10 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 Δ -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 15 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α ,11 β -dicloro-6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trihidroxi-21-tio-n-propil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 20 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -cloro-6 Δ -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21-metil éter de 9 α -fluoro-11 β ,16 Δ ,17 Δ ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 30 16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-metil éter de 6 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-etil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregn-4-en-3,20-diona,
- 16,17-acetónido-21-n-propil éter de 6 Δ -flua

1 ro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-heptil-pregn-
4-en-3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α -cloro-
6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21-etil éter de 9 α -fluoro-
11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxi-21-tio-n-propil-pregna-
1,4-dien-3,20-diona,

10 16,17-acetónido-21-metil éter de 11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrahidroxi-21-tio-n-octil-pregn-4-en-3,20-diona,

EJEMPLO 13

15 En forma similar a los procedimientos a) y
b) del Ejemplo 11, usando reaccionantes como se ilustra por el 3-alcoxi-3,5-dien-21-cetal o 3-oxo-5-en-
21-acetal particular deseado, se preparan los com-
puestos siguientes:

16,17-acetónido-3,21,21-tris-metil éter de
6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-1,3,5-
trien-20-ona,

20 16,17-acetónido-3,21,21-tris-metil éter de
6,9 α -difluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-
3,5-dien-20-ona,

25 16,17-acetónido-3,21,21,21-tris-metil éter de
6-fluoro-3, 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-
dien-20-ona,

16,17-acetónido-3,21,21-tris-metil éter de
9 α ,11 β -dicloro-6-fluoro-3,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxi-
pregna-1,3,5-trien-20-ona,

30 16,17-acetónido-3,21,21-tris-metil éter de
9 α -cloro-6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxi-

- 1 pregna-1,3,5-trien-20-ona,
 16,17-acetónido-3,21,21-tris-metil éter de
3, 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-dien-20-
ona,
- 5 16,17-acetónido-3,21,21-tris-metil éter de
6-cloro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-
dien-20-ona,
 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-1,3,
10 5-trien-20-ona,
 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
6,9 α -difluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-
3,5-dien-20-ona,
 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
15 6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-
dien-20-ona,
 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
9 α ,11 β -dicloro-6-fluoro-3,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,
20 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
9 α -cloro-6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,
 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-dien-20-
25 ona,
 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-1,3,5-trien-
20-ona,
 16,17-acetónido-3,21,21-tris-etil éter de
30 6-cloro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-

- 1 dien-20-ona,
: 16,17-acetónido-3,21,21-tris-isopropil éter
de 6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-
1,3,5-trien-20-ona,
- 5 16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-propil éter
de 6,9 α -difluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipreg-
na-3,5-dien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-propil éter
de 6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-
10 dien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-propil éter
de 9 α ,11 β -dicloro-6-fluoro-3,16 α ,17 α ,21,21-pentahi-
droxipregna-1,3,5-trien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-propil éter
15 de 9 α -cloro-6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-1,3,5-trien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-propil éter
de 3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-dien-20-
ona,
- 20 16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-propil éter
de 6-cloro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-
dien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-butil éter de
25 6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-1,3,5-
trien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-butil éter de
6,9 α -difluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-
3,5-dien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-butil éter de
30 6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxipregna-3,5-

- 1 dien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-butil éter
de 9 α ,11 β -dicloro-6-fluoro-3,16 α ,17 α ,21,21-pentahidro-
xipregna-1,3,5-trien-20-ona,
- 5 16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-butil éter
de 9 α -cloro-6-fluoro-3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidro-
xipregna-1,3,5-trien-20-ona,
16,17-acetónido-3,21,21-tris-n-butil éter
de 3,11 β ,16 α ,17 α ,21,21-hexahidroxi-pregna-3,5-dien-
10 20-ona,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 6-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxi-pregna-1,5-dien-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de
15 6,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxi-pregn-
5-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 6-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxi-pregn-5-en-3,20-
diona,
- 20 16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 9 α ,
11 β -dicloro-6-fluoro- 16 α ,17 α ,21,21-tetrahidroxi-preg-
na-1,5-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 9 α -
cloro-6-fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxi-pregna-
1,5-dien-3,20-diona,
- 25 16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de 11 β ,
16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxi-pregn-5-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-metil éter de
6-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxi-pregna-1,5-
30 dien-3,20-diona,

1 16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,5-dien-
3,20-diona,

5 16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6,
9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-
en-3,20-diona,

16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6-
fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-3,20-
diona,

10 16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 9 α ,
11 β -dicloro-6-fluoro-16 α ,17 α ,21,21-tetrahidroxipreg-
na-1,5-dien-3,20-diona,

15 16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 9 α -
cloro-6-fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-
1,5-dien-3,20-diona,

16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 11 β ,
16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-3,20-diona,

20 16,17-acetónido-21,21-bis-etil éter de 6-
cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-3,20-
diona,

16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de
6-fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,5-
dien-3,20-diona,

25 16,17-acetónido-21,21-bis-isopropil éter
de 6,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-
5-en-3,20-diona,

16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de
6-fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-
3,20-diona,

30 16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de

- 1 9 α ,11 β -dicloro-6-fluoro-16 α ,17 α ,21,21-tetrahidroxipreg-
na-1,5-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de
- 5 9 α -cloro-6-fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipreg-
na-1,5-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de
- 10 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-propil éter de
- 15 6-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-3,20-
diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
- 20 6-fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,5-
dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
- 25 6, 9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-
5-en-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
- 30 6-fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-
3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
- 9 α ,11 β -dicloro-6-fluoro-16 α ,17 α ,21,21-tetrahidroxi-
pregna-1,5-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
- 9 α -cloro-6-fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipreg-
na-1,5-dien-3,20-diona,
16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
- 11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-3,20-diona, y
16,17-acetónido-21,21-bis-n-butyl éter de
- 6-cloro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregn-5-en-3,20-
diona.

EJEMPLO 14

1 La actividad anti-inflamatoria tópica de
ciertos compuestos de la presente invención se deter-
minó por el Ensayo de Stoughton McKenzie (Ensayo de
5 Vasoconstricción en Humanos) en voluntarios adultos
que no recibieron ningún esteroide y quienes no habían
participado en un estudio usando esteroides por lo me-
nos cuatro semanas antes de la prueba.

10 Se prepararon dos soluciones de cada uno de
los compuestos de prueba inmediatamente antes de la
aplicación, agregando 5 ml. de etanol a cada uno de
2 frascos conteniendo 0,05 mg. y 0,005 mg. del com-
puesto de prueba por frasco. Los antebrazos del in-
dividuo se rodearon con una red elástica revestida
15 con grasa de silicona. Se aplicaron entonces 10 λ de
cada solución en cuadros designados de acuerdo con
una hoja standard en forma fortuita. Los antebrazos
del individuo se dejan secar entonces y después se
recubren con Saran y los márgenes se sellan con cinta.

20 El tiempo de oclusión fué de 18 horas. Las
lecturas para determinar la vasoconstricción se toma-
ron 24 horas después de la aplicación.

25 La capacidad del compuesto de prueba para
causar vasoconstricción relativa al standard (acetó-
nido de Fluocinolona) se ilustra en los resultados
siguientes:

| <u>Compuesto</u> | <u>Potencia</u> |
|---|-----------------|
| Acetónido de fluocinolona (i.e., 16,17-acetónido de 30 6 α ,9 α -difluoro-16 α -hidroxi- | |

| | <u>Compuesto</u> | <u>Potencia</u> |
|----|--|-----------------|
| 1 | prednisolona) | 1,0 |
| 5 | 16,17-acetónido-21,21-dimetil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona | 1,2 |
| 10 | 16,17-acetónido-21,21-dimetil éter de 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21,21-pentahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, | 1,5 |

En resúmen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes

15

20

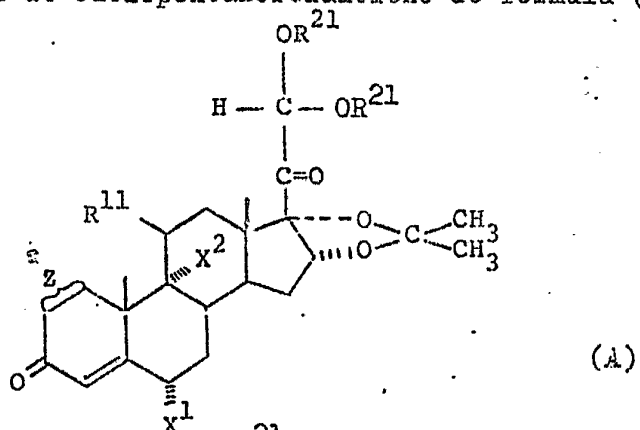
25

30

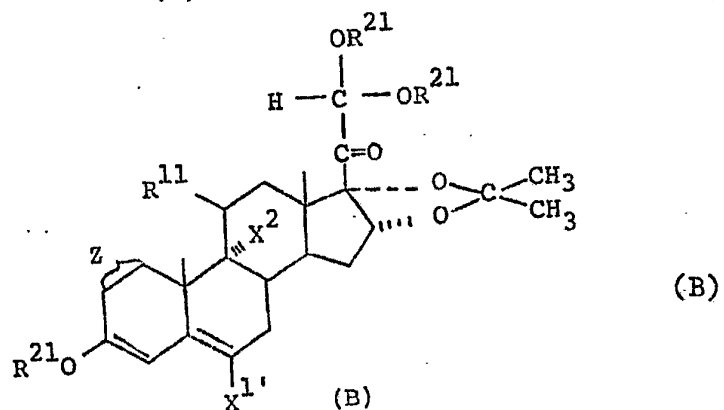
- 64 -

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ciclopentanofenantreno de fórmula (A):



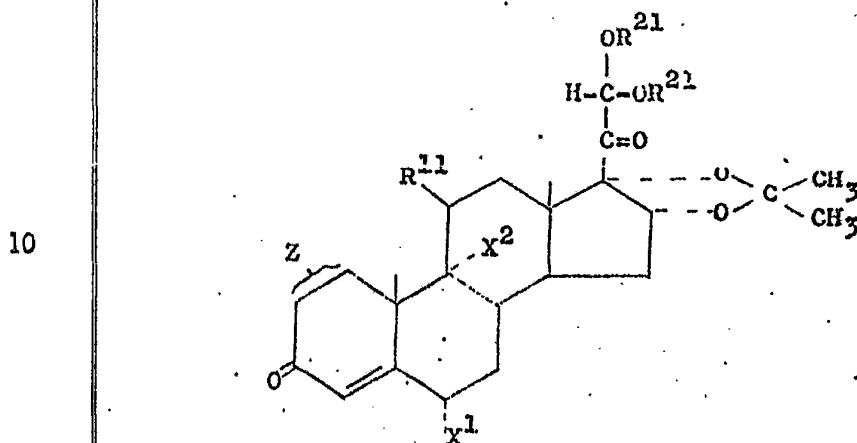
donde R^{11} es cloro o hidroxilo; R^{21} es alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono y todos los sustituyentes R^{21} son el mismo alquilo inferior; Z es un enlace doble o sencillo; X^1 y X^2 son independientemente hidrógeno, cloro o flúor, con la condición de que cuando R^{11} es cloro, X^2 es cloro, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el correspondiente 3-alcoxi inferior (de 1 a 8 átomos de carbono)- $\Delta^{3,5}$ esteroide de fórmula (B):



donde R^{11} , R^{21} , Z y X^2 son los definidos anteriormente y $X^{1'}$ es hidrógeno, cloro o flúor cuando Z es un enlace sencillo y es cloro o flúor cuando Z es un doble enlace, con un ácido y, en el caso de que se forme el intermediario 3-ceto- Δ^5 diferente del correspondiente de fórmula (B),

1 tratar dicho intermediario con una base para obtener el co-
rrespondiente compuesto de fórmula (A).

2. Un procedimiento según la reivindicación
1, para la preparación de un compuesto que tiene la fórmu-
5 la:



15 donde R¹¹, R²¹, X¹, X² y Z son como se definió en la rei-
vindicación 1.

3. Un procedimiento según la reivindicación
2 donde ambos grupos R²¹ son idénticos.

4. Se reivindica por último como objeto sobre
20 el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE CICLOPENTANOFENANTRENO.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de sesenta y cin-
co páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Julio de 1976
BERNARDO UNGRÍA
P.P.

m/e