

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
	46.9237	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	27 ABR. 1970	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria.

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
791.911	28.04.77	U.S.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J / A61K	

(24) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES DE 6 - CLORO - 11 β - 17 α, 21 - TRIHIDROXIPREGNA - 1, 4, 6 - TRIENO - 3, 20 - DICINAS"

(21) SOLICITANTE (ES)

SYNTEX (U.S.A.) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue.- PALO ALTO, California 94304 (U.S.A.).-

(12) INVENTOR (ES)

John H. FRIED, Denis J. KERTESZ y Michael MARX, que han cedido sus derechos a la firma solicitante.

(23) TITULAR (ES)

SYNTEX (U.S.A.) INC.

(24) REPRESENTANTE

D. JALME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.-

POOR QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

Campo de la invención

Esta invención se refiere a una nueva clase de compuestos esteroideos antiinflamatorios. Mas específicamente, se refiere a ciertos 17 - ésteres, un 17,21 - diéster y ciertos 17,21 - ortoésteres de cloprednol, (6 - cloro - 11 β , 17 α , 21 - trihidroxipregna - 1,4,6 - trieno - 3,20 - diona), y su utilización como antiinflamatorios de interés.

5.

Práctica anterior

El cloprednol y sus 21 - ésteres son compuestos conocidos como se desprende de la Patente U.S.A. número 3,232,965 de Ringold y Rosenkranz. El compuesto y sus 21 - ésteres son suministrados generalmente por vía oral para ayudar a reducir las molestias de la artritis y otras condiciones inflamatorias. Se sabe que en general ciertos 17 - ésteres de pregnadienos pueden ser preparados mediante la formación de 17,21 - ortoéster del 17,21 - diol e hidrolizando el ortoéster para obtener un 17 - acetato. Véase por ejemplo la Patente francesa número 1,469.675; Patente U.S.A. número 3,980,778; y solicitud de Patente alemana número DT 2,055,221.

10.

15.

20.

En un informe de fecha 15 de Diciembre de 1.975 publicado por Kidder, Peabody and Co. titulado "The Drug Industry-Hormones: Topical Corticosteroids" se sugeria que el cloprednol podia ser aplicado corrientemente y podia proporcionar una molécula esteroide de actuación corta que podia ofrecer ventajas sobre toxicidad en relación con esteroides mas antiguos. Desafortunadamente, el cloprednol en sí mismo presenta actividades antiinflamato-

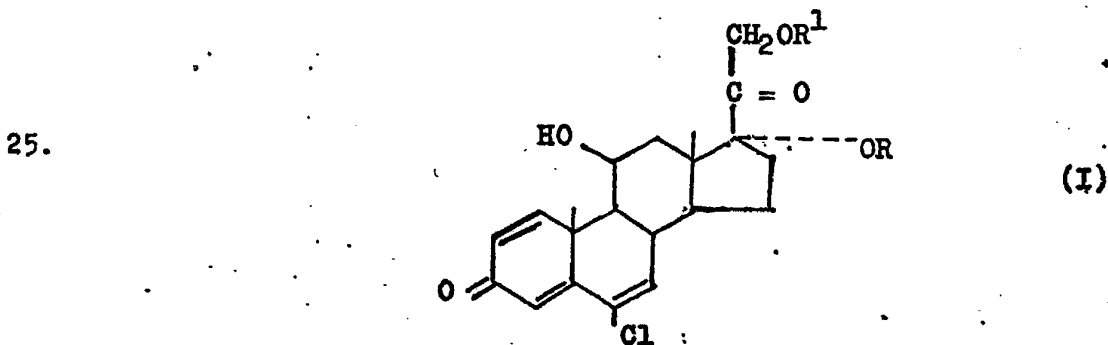
25.

30.

5. rias de interés limitado. Aunque los 21 - ésteres de cloprednol presentan actividad antiinflamatoria de interés ligeramente mayor que el cloprednol (según se estimó mediante un ensayo de vasoconstricción) y parecen tener vidas medias cortas, como ocurre con el cloprednol, estos presentan actividad sistemática sustancial como se midió en ensayos sobre animales pequeños. Se desea, por supuesto, utilizar corticosteroides de interés que posean una relación terapéutica favorable de actividad sistemática
10. antiinflamatoria, es decir, el mas alto valor de la relación, el mejor compuesto, que suma la actividad en la gama correcta. Sorprendentemente, hemos encontrado ahora - que ciertos 17 - ésteres, un 17,21 - diéster y ciertos - 17,21 - ortoésteres de cloprednol presentan una relación
15. terapéutica mas favorable de antiinflamatorio (es decir vasoconstricción) a la actividad sistemática y que los - compuestos de esta invención son también inesperadamente superiores al desconocido 17 - acetato de cloprednol.

SUMARIO DE LA INVENCION

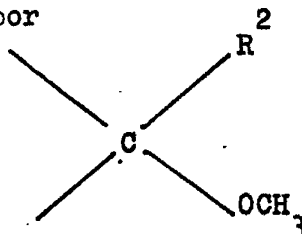
20. El primer aspecto de la invención consiste en un compuesto escogido de entre los representados por la fórmula



en la que:

30. R es butirilo o benzilo cuando R es hidrógeno

o R es butirilo cuando R¹ es butirilo, o R¹ y R en conjunto está representadas por



(II)

5.

en la que R² es propilo o fenilo.

10.

Otro aspecto de esta invención consiste en una composición antiinflamatoria de interés que comprende una cantidad efectiva de uno de los compuestos anteriores con un excipiente farmacéutico adecuado.

15.

Aún otro aspecto de esta invención consiste en un proceso para tratar una piel inflamada por medio del contacto con el área inflamada de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Aún otro aspecto de esta invención consiste en un proceso para la preparación de los compuestos de la invención.

REALIZACIONES PREFERIDAS

20.

Los compuestos preferidos abarcados por el marco de esta invención incluyen el 17 - butirato; el 17 - benzogto, y el 17,21 - metil ortobutirato de cloprednol.

ADMINISTRACION Y FORMULACION

25.

Los compuestos de esta invención son usuales para el alivio de manifestaciones inflamatorias de dermatosis sensibles a corticosteroides.

30.

En general, la manifestación inflamatoria en los míferos, humanos en particular, es combatida mediante el contacto del área inflamada con una cantidad efectiva de los nuevos esteroides de esta invención, es decir una cantidad que lleva consigo la mejora de la condición in-

- flamada. Con preferencia, los esteroides son primero formulados para preparar una formulación farmacéutica adecuada, como se desprende de lo que sigue, la cual es puesta después en contacto con el área afectada. Una cantidad efectiva dependerá de la condición particular y del animal que recibe el tratamiento, pero variará entre el 0,001% y el 10% en peso de la composición farmacéutica y con preferencia estará entre alrededor del 0.01 y el 2% en peso de la formulación. Utilizando estos niveles en la formulación, una cantidad terapéuticamente efectiva y no tóxica, es decir suficiente para obtener una respuesta antiinflamatoria, pero no suficiente como para dañar al que la recibe, es aplicada al área inflamada.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de esta invención no solo poseen actividad antiinflamatoria sino que también parecen presentar un bajo nivel de actividad sistemática, según se ha medido por medio de ensayos con animales pequeños. Esto permite la aplicación de una cantidad efectiva de los compuestos antiinflamatorios sin que se produzca un efecto adverso sobre el resto del sistema del animal.
- 15.
- 20.

- Los nuevos esteroides de esta invención pueden ser formulados con vehículos farmacéuticos conocidos adecuados en la práctica de formar composiciones antiinflamatorias de uso corriente, particularmente efectivas. El resto de la composición formulada constará entre alrededor del 90% hasta alrededor del 99.999% en peso, con preferencia entre alrededor del 98% hasta alrededor del 99.99% en peso, de un excipiente adecuado que puede incluir un solvente farmacéutico aceptable y otros aditivos farmacéuticamente aceptables para formar una formulación farma-
- 25.
- 30.

céutica efectiva.

5. Un solvente farmacéuticamente aceptable puede ser uno que sustancialmente no sea tóxico ni irritante bajo las condiciones empleadas y que pueda ser fácilmente formulado en cualquiera de las formulaciones clásicas de las drogas, tales como cremas, ungüentos, lociones, geles, o similares. Los solventes particularmente adecuados incluyen agua, glicerina, carbonato de propileno, y un glicol tal como el 1,2 - propileno diol (es decir, glicol propileno), 1,3 - propileno diol, glicol de polietileno que posea un peso molecular comprendido entre 100 y 10.000, glicol dipropileno, etc.; y mezcla de los antes mencionados.
- 10.

15. Una crema antiinflamatoria de uso corriente puede ser preparada a modo de emulsión semi-sólida de aceite en agua o de agua en aceite. La formulación base de una crema es por definición una emulsión que se encuentra en un sistema de dos fases con una líquida (por ejemplo grasas o aceites) que está dispersa a modo de pequeños glóbulos en otra sustancia (es decir, una fase solvente de glicol-agua) la cual puede ser empleada como solvente primario para los nuevos esteroides de esta invención. Además del solvente con los esteroides, la formulación de la crema puede contener alcoholes grasos, surfactantes, aceite mineral o petrolatum y otros adyuvantes farmacéuticos de uso corriente tales como anti-oxidantes, anti-sépticos, o adyuvantes compatibles. Una formulación base para una crema de uso corriente es dada por la Patente U.S.A. núm. 3,934,013 de Poulsen y cuanto resulta perti-
- 20.
- 25.

nente en dicha patente se ha incorporado en esta con la consiguiente referencia.

5. Los nuevos esteroides de esta invención pueden ser también formulados a modo de ungüentos. Un ungüento "clásico" es una composición anhidra semisólida que puede contener aceite mineral, con petrolatum, un solvente adecuado tal como un glicol y puede incluir carbonato de propileno y otros aditivos farmacéuticamente adecuados tales como surfactantes, por ejemplo Span y Tween o grasa de la lana (lanolina), así como estabilizadores tales como antioxidantes y otros adyuvantes como se ha mencionado en lo que antecede.

10. Otras formulaciones base para ungüentos adecuados que contengan carbonato de propileno son descritas en las Patentes U.S. núm. 4,017,615 de Shastri et al, titulada "Propylene Carbonate Ointment Vehicle" y en la Patente U.S. núm. 3,924,004 de Chang et al. Cuanto se ha considerado pertinente de estas patentes se ha incorporado en esta con la oportuna referencia.

15. Los solventes, surfactantes, estabilizadores, etc. que son adecuados se han discutido en la Patente U.S. núm. 3,934,013 y tal discusión se ha incorporado aquí con su referencia.

20. Una base anhidra adecuada y "no clásica" de "ungüento tipo" lavable en agua se ha descrito en la Patente U.S. núm. 3,592,930 de Katz y Neiman, y cuanto se ha considerado pertinente de su descripción se ha incorporado aquí con su referencia.

25. Los alcoholes grasos que resultan adecuados han si-

do descritos previamente en lo que antecede de esta descripción y en la Patente U.S. núm. 3,592,930. Cuanto se ha considerado pertinente de su descripción se ha introducido aquí con su referencia.

5. Puesto que los compuestos de la presente invención presentan actividades antiinflamatoria, antiprurítica y vasoconstrictiva, estos resultan adecuados para mejorar las manifestaciones inflamatorias de la dermatosis de respuesta al corticosteroide. Los compuestos resultan contraindicados con la varicela y en aquellos pacientes con hipersensibilidad a los componentes contenidos en las formulaciones administradas.
- 10.

Como precaución, los compuestos de la presente invención no serán utilizados de forma extensa con pacientes embarazadas, en grandes cantidades o durante prolongados períodos de tiempo.

15.

En algunos casos la administración de los nuevos compuestos puede provocar ciertas reacciones locales adversas tales como quemazón, picazón, irritación, sequedad, infección secundaria, foliculitis, acné de erupciones, hipopigmentación, arrugas y atrofiás de la piel.

20.

La forma preferida de administrar el compuesto es por medio de masaje en pequeña cantidad sobre el área afectada tres o cuatro veces al día.

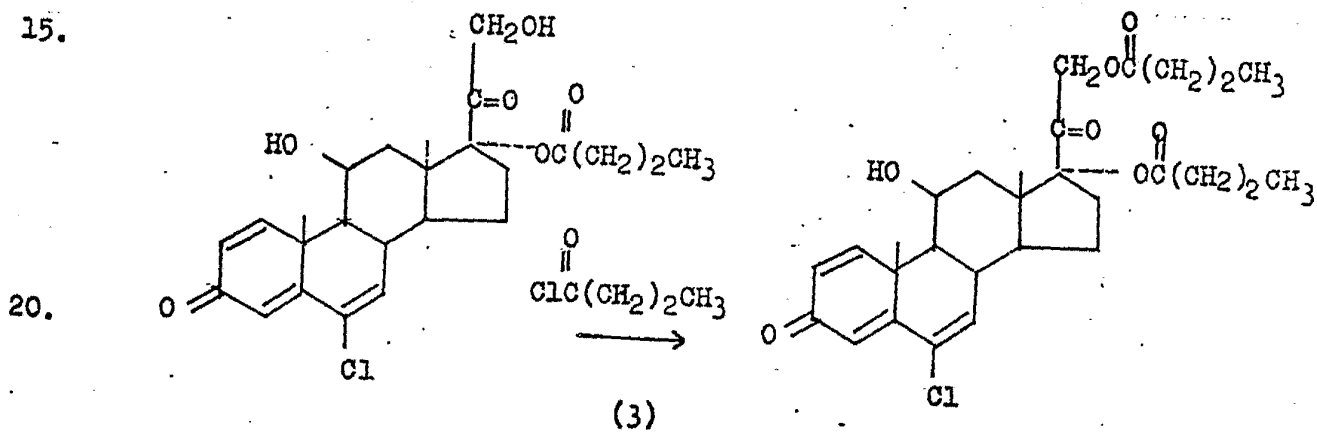
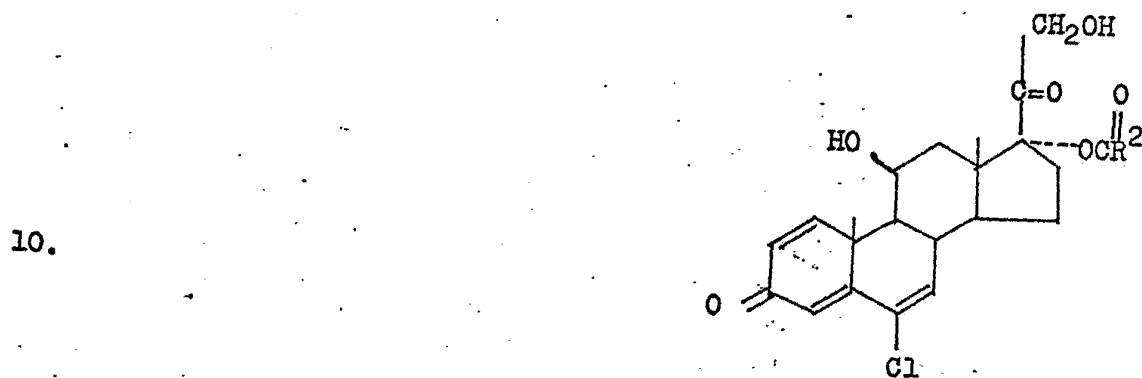
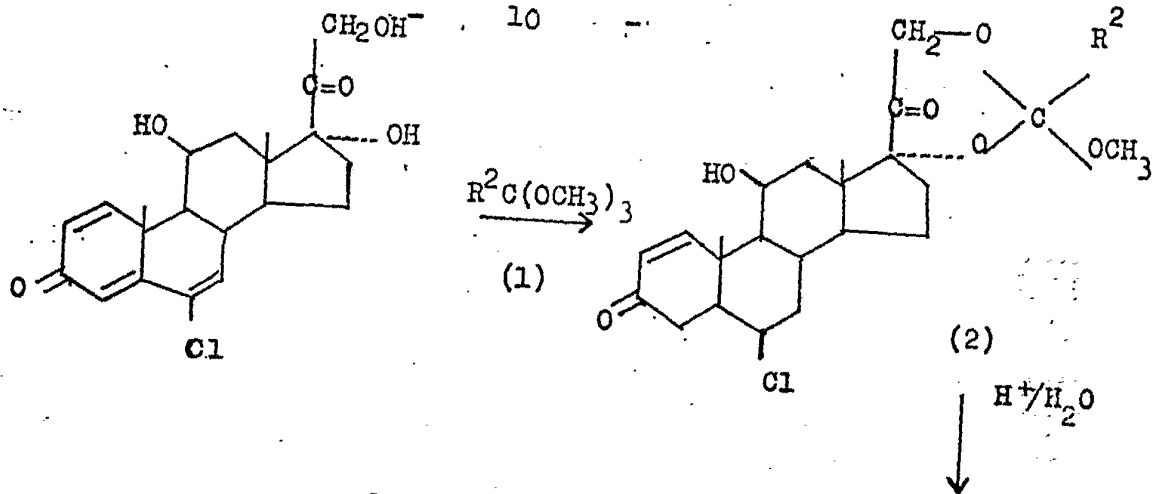
25. PROCESO PARA FABRICAR LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

El compuesto de inicio para el proceso de preparación de los compuestos de esta invención es, por supuesto, el cloprednol. Este puede ser preparado por métodos como los descritos por la Patente U.S. núm. 3,232,965. Por ejemplo, siguiendo el Ejemplo 4 de la Patente '965 e hidrolizando el 21 - acetato, se obtiene el cloprednol.

30.

El proceso para preparar los compuestos de esta invención comprende hacer reaccionar el cloprednol con el trimetil ortobenzoato o el trimetil ortobutirato para formar el 17 α , 21 - ortoéster; hidrolizando el 17 α , 21 - ortoéster así formado para obtener el 17 α - benzoato o el 17 α - butirato; y haciendo reaccionar el 17 α - butirato con un anhídrido butírico o ácido clorhídrico para formar el 17 α , 21 - dibutirato de acuerdo con la siguiente secuencia de reacción:





25.

30.

en la que R^2 es fenilo o propilo.

- (1) La primera etapa del proceso para preparar los 17Q, 21-ortoésteres de esta invención es llevada a cabo mezclando un exceso molar sustancial de trimetil ortoéster, $R^2C(OCH_3)_3$, con coprednol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido adecuado. La reacción puede ser llevada a cabo sin mezclarlo en presencia de un solvente adecuado. En el caso de que se lleve a cabo sin mezcla, el exceso de ortoéster actúa como agente diluyente para ayudar en la reacción y se utiliza un exceso molar de al menos 10 moles de ortoéster por mol de coprednol, con preferencia alrededor de 30 - 40 : 1. Si se emplea un solvente, se requiere un exceso molar de menos de 10 moles de ortoéster por mol de coprednol. Los solventes adecuados que pueden ser utilizados incluyen solventes orgánicos inertes tales como benceno, tolueno o similar. El catalizador ácido adecuado incluye ácido p - toluenosulfónico (pTSA), ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido metanosulfónico, y similares. La reacción tiene lugar a temperaturas de entre alrededor de 50°C hasta alrededor de 150°C, con preferencia entre alrededor de 110°C hasta 120°C sin mezcla o en el punto de ebullición del solvente ortoéster, el cual es inferior. En general, la reacción llega a su fin en menos de 5 horas, siendo suficientes 1 - 2 horas para la reacción sin mezcla a 110-120°C. Una vez que la reacción ha finalizado, el 17Q, 21 - ortoéster de cloprednol es aislado y purificado utilizando medios bien determinados tales como extracción, separación, evaporación del solvente, recristalización y cromatografía de capa delgada (TLC).

- (2) Una vez que el 17 α , 21 - ortoéster de cloprad_nol ha sido obtenido se pone en contacto con una solución amortiguadora acuosa de alcohol para hidrolizar el 17 α , 21 - ortoéster y se forma el 17 α -éster. Un agente amortiguador adecuado es el fosfato de hidrógeno con potasio que posee un pH de 3 - 3.5. Los alcoholes adecuados incluyen metanol, etanol, propanol y similares. Una mezcla de 5 - 10 partes en volumen del alcohol solvente por parte de amortiguador acuoso, se ha encontrado como apropiada. La reacción tiene lugar a temperaturas de 20°C hasta 60°C. A alrededor de 25°C la reacción se completa en 24 horas o menos. El 17 α -éster es después purificado por métodos bien conocidos en esta práctica, es decir, extracción, evaporación del solvente, cristalización, TLC, etc.

- (3) Para obtener el 17 α , 21 - butirato, se hace reaccionar el 17 α -butirato con un cloruro de ácido butírico o anhídrido ácido en un solvente en presencia de una base orgánica. Las bases que pueden ser utilizadas incluyen piridina, 4 - dimetilamino - piridina, trietilamina y similares, mientras que los solventes adecuados son cloroformo, cloruro de metileno, benceno y similares. En un procedimiento preferido, la piridina es utilizada como base y como solvente. El cloruro ácido o anhídrido está presente en un exceso molar sustancial tal como 5 - 20 moles de cloruro ácido por mol de 17 α -éster. Se utiliza base suficiente para neutralizar el ácido formado por la reacción, necesitándose de este modo al menos un mol por mol de 17 α -éster. En general, la reacción tiene lugar fácilmente a temperatura de 0 - 50 °C, con pre-

ferencia a alrededor de 20°C - 30°C.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la presente invención pero no deben entenderse como limitativos de la misma.

5.

EJEMPLO I

Este ejemplo expone un método para preparar el 17 α , 21 - ortoéster de cloprednol.

- A. Tres cientos miligramos (mg) de cloprednol son añadidos en un frasco de 50 mililitros (ml) a 5 ml de trimetil ortobutirato y 50 mg de ácido p - toluenosulfónico (pTSA). La mezcla es agitada durante una hora bajo nitrógeno a 120°C en un baño de agua hasta que la reacción se lleva a cabo de forma completa. Se añaden a la mezcla de reacción 50 ml de acetato de etilo con 100 ml de agua. Tras separar el agua de la fase orgánica resultante, lo que queda es lavado con tres porciones de 50 ml. de agua. La mezcla orgánica resultante es secada sobre sulfato de sodio, laminada y secada al vacío para obtener un aceite amarillo. El material es colocado sobre un plato TLC de 0.75 milímetros (mm) por 1 metro (m) y desarrollado tres veces con un 3% de metanol: 97% de mezcla de solvente de cloroformo seguida de extracción y cristalización de acetona - hexano para dar finalmente 185 mg de 6 - cloro - 11 β , 17 α , 21 - trihidroxipregna - 1,4,6 - trieno - 3,20 - diona 17,21 -metil ortobutirato de aproximadamente el 95% de pureza, con un punto de fusión de 120 - 122°C.

25.

- B. Similarmente, siguiendo el procedimiento antes descrito pero sustituyendo el trimetil ortobenzoato por trimetil ortobutirato, se obtiene el siguiente com--

30.

puesto:

6 - cloro - 11 β , 17 α , 21 - trihidroxipregna - 1, 4, 6 - trieno - 3, 20 - diona 17, 21 - metil ortobenzoato, con mp de 144 - 148°C (espuma amorfa).

5.

EJEMPLO 2

Este ejemplo expone un método para preparar los 17-ésteres de coprednol.

- A. Ciento ochenta mg de 6 - cloro - 11 β , 17 α , 21 - trihidroxipregna - 1, 4, 6 - trieno - 3, 20 - diona 17, 21 - metil ortobutirato, preparado de acuerdo con la parte A del Ejemplo 1, 5 ml de metanol y 1 del amortiguador de fosfato de hidrógeno con potasio (pH 3.1) son añadidos en un frasco de 50 ml. La mezcla es agitada durante la noche (aproximadamente 17 horas) a temperatura ambiente con lo que resulta que se lleva a cabo alrededor del 70% de la reacción. Adicionalmente se añaden 30 ml de metanol y 5 ml del amortiguador de fosfato de hidrógeno con potasio y la mezcla es calentada a 60°C en un baño de agua caliente durante alrededor de 1 hora para llevar la reacción a su fin lo antes posible. La mezcla de reacción es dividida entre acetato de etilo y agua y el acetato de etilo es separado por medio de evaporación al vacío para dar un aceite que es después cromatografiado en un plato TLC de 0.75 mm \times 1 m desarrollándolo dos veces con metanol del 3% en cloroformo para dar 130 mg de 6 - cloro - 11 β , 17 α , 21 - trihidroxipregna - 1, 4, 6 - trieno - 2, 20 - diona - butirato, m.p. 115-120°C (forma amorfa).
- B. Siguiendo el procedimiento expuesto en la parte A pero sustituyendo el 17, 21 - metil ortobenzoato --

obtenido de acuerdo con la parte B del ejemplo 1 para el 17 α , 21 - metil ortobutirato, se obtiene 17 - benzoato, m.p. 244-248°C.

EJEMPLO 3

5. Este ejemplo expone un proceso para preparar el 17 α , 21 - butirato de cloprednol.
- A. Noventa y nueve mg del 17 α - butirato de cloprednol preparados de acuerdo con la parte A del Ejemplo 2 descrito en lo que antecede, son colocados en un frasco apropiado con 3 ml de piridina y 0.2 ml de cloruro de butirilo y agitados durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es colocada después en un refrigerador durante la noche (aproximadamente 17 - horas) después de lo cual la reacción ha terminado. La mezcla de reacción es vertida en carbonato de sodio acuoso diluido y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada otra vez con carbonato de sodio acuoso diluido, y después durante cuatro veces con agua, secada sobre sulfato de sodio y el solvente es separado por medio de evaporación al vacío. El producto es purificado por medio de cromatografía sobre un plato TLC de 0.75 mm x 1 metro, desarrollándolo con acetona del 25% hexano del 75% para proporcionar 80 mg de 6 - cloro - 11 β , 17 α , 21 - trihidroxipregna - 1, 4, 6 - trieno - 3, 20 - diona 17, 21 - dibutirato, m.p. 129 - 132 °C.

EJEMPLO 4

Este ejemplo expone los datos comparativos de las actividades corrientes del 17 α - acetato de cloprednol - contra los nuevos 17 - ésteres, 17, 21 - dibutirato y 17,

- 21 - ortoésteres de esta invención, La actividad potencial antiinflamatoria para cada compuesto fue ensayada - utilizando un ensayo en humanos de vaso - constricción - Stoughton/McKenzie modificado, una modificación del procedimiento de McKenzie, S.W. y Stoughton, R.B. "Método - para comparar la absorción percutánea de los esteroides", Arch. Dermat. 86, 608 (1962)
- 5.
- Ocho sujetos humanos, adultos normales, fueron tratados en cada antebrazo por administración corriente con soluciones alcohólicas que contenían 1×10^{-4} y 1×10^{-5} g/ml de cada uno de los compuestos para proporcionar 64 puntos totales de ensayo para cada compuesto en una serie (32 para cada concentración). Las áreas de los antebrazos de los sujetos fueron marcadas con un sello de caucho impregnado con grasa de silicona, y se aplicaron 10 landas por cuadrado de 7×7 mm. Después de que las preparaciones fueron secadas, las áreas de cada antebrazo fueron cubiertas con un palo Saran[®] y los márgenes fueron sellados con esparadrapo. El paño oclusivo fue separado 18 horas después. Veinticuatro horas después de la aplicación, la presencia de vasoconstricción se notaba por examen visual, y se expresó como el número de puntos que respondieron (vasoconstricción). El número de puntos que respondieron por vasoconstricción fue también calculado como un porcentaje del número total de puntos. El 17 - acetato de cloprednol es utilizado de manera standard, habiéndose indicado su actividad como 1.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

TABLA I

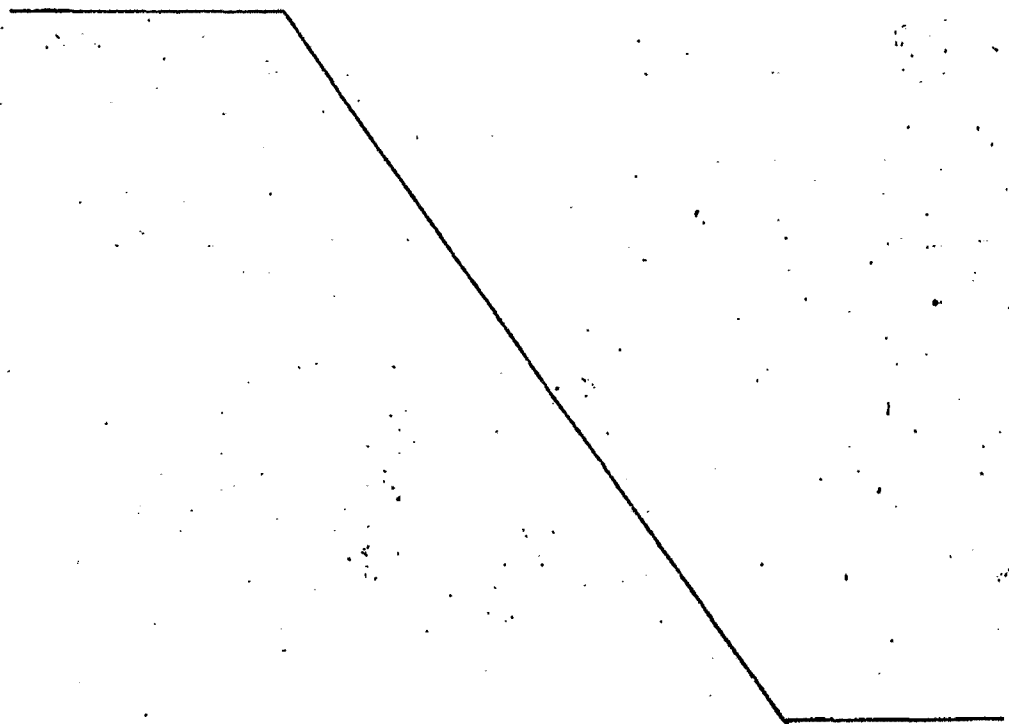
	<u>No.</u>	<u>Esteres de cloprednol</u>	<u>Actividad Vasoconstrictiva</u>
5.	1	17 - acetato	1
	2	17 - butirato	8
	3	17 - benzoato	7
	4	17, 21 - dibutirato	3
	5	17, 21 - metil ortobutirato	7
10.	6	17, 21 - metil ortobenzoato	3

En el sentido de probar la toxicidad aguda del compuesto No. 3, se administraron subcutáneamente 25 mg/Kg del compuesto a ratones machos Swiss-Webster que pesaban aproximadamente 25 g. Durante el período de observación de 21 días no se observó ninguna muerte.

20.

25.

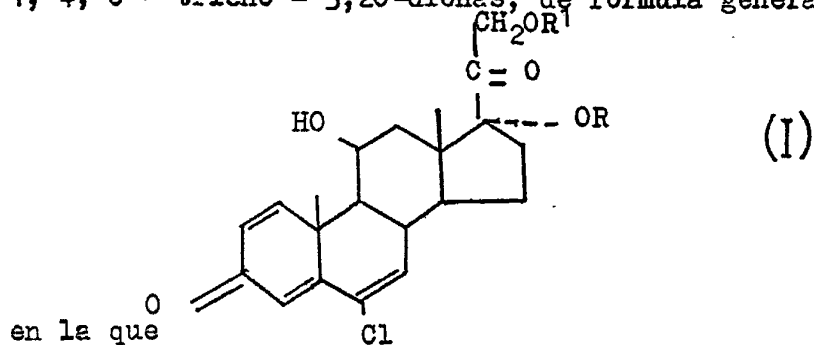
30.



N O T A

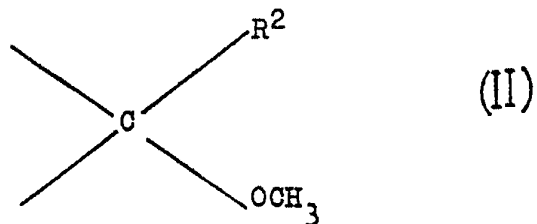
5. Hecha la descripción del presente invento se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la solicitud estadounidense Nº 791.911, depositada el 28 de Abril de 1977, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

10. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de 6 -cloro - 11 β - 17 α , 21 - trihidroxipregna - 1, 4, 6 - trieno - 3,20-dionas, de fórmula general



R es butirilo o benzoilo cuando R¹ es hidrógeno o R es butirilo cuando R¹ es butirilo, o

20. R y R¹ tomadas conjuntamente están representadas por



25. en la que R² es propilo o fenilo, caracterizado porque en su realización comprende las siguientes etapas reaccionales:

5. a) hacer reaccionar por mol de cloprednol o un exceso del mismo, 10 moles de un trimetil ortoéster de fórmula $R^2C(OCH_3)_3$, en la que R^2 es fenilo o propilo para formar el 17, 21 - metil ortobenzoato o 17, 21 - metil - ortobutirato, conduciendo la reacción en presencia de un catalizador ácido a temperatura entre 50 °C y 150 °C;
10. b) hidrolizar el cloprednol 17, 21 - metil ortobenzoato o el cloprednol 17, 21 - metil ortobutirato - para obtener cloprednol 17 - benzoato o cloprednol 17 - butirato, bajo condiciones ligeramente ácidas a una temperatura entre 20 °C y 60 °C., y
15. c) convertir el cloprednol 17 - butirato en cloprednol 17, 21 - dibutirato con un anhídrido butírico o un cloruro del ácido butírico en un medio disolvente orgánico y en presencia de una base orgánica, a una temperatura entre 0 y 50 °C.
20. 2.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa a) es conducida a una relación molar entre el trimetil ortoéster y el cloprednol de 30 hasta 40 a 1.
- 3.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis de la etapa b) es conducida a un valor del pH de entre 3 y 3.5.
25. 4.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa c) el anhídrido del ácido butírico o el cloruro del ácido butírico es empleado en cantidades de entre 5 y 20 moles por mol de cloprednol 17 - butirato.
30. 5.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de 6 - cloro - 11 β - 17 α , 21 - trihidroxipregna - 1, 4, 6 - trieno - 3, 20 - dienas.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 20 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 27 de Abril de 1.978

5. SYNTEX (U.S.A.) INC.

p.a.

JAIME ISERN

p. p.



JESUS PICAZO