



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

254744

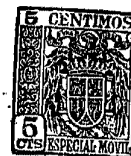
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 6-HALOGENO-3-CETO-
-ESTEROIDES INSATURADOS", a favor de la firma alemana
E. MERCK Aktiengesellschaft, domiciliada en DARMSTADT (Ale-
mania).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que la presencia en posición 6 de un átomo de flúor, cloro o bromo mejora considerablemente la acción farmacológica de los 3-ceto-esteroides insaturados en posición 4 y 6, o bien 1, 4 y 6. Los nuevos compuestos son de buena tolerancia para el organismo humano.

5. El objeto de este invento es, por consiguiente, un procedimiento para la preparación de 6-halogeno-3-ceto-esteroides insaturados que consiste en transformar un 3-ceto-esteroide insaturado de la fórmula general I



en la cual son

$R_1 = =O, H, H$ o bien H, OR_3 (alfa o beta),

$R_2 = =O, \begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ OR_4 \end{matrix}, \begin{matrix} R_5 \\ \diagup \\ OR_4 \end{matrix},$ o bien $\begin{matrix} R_6 \\ \diagdown \\ H \end{matrix},$

$R_3 =$ alkilo o acilo

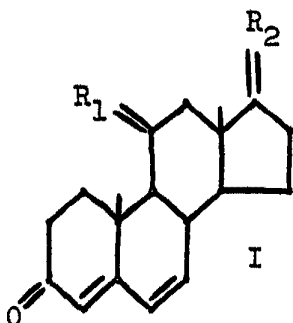
$R_4 =$ hidrógeno, alkilo o acilo inferiores,

$R_5 =$ acetil-, $-CH_3, -C \equiv CH$ o $-COCH_2OR_4$

$R_6 =$ acetilo o OR_3

y el cual puede contener en posición 1,2 otro enlace doble más,

5.



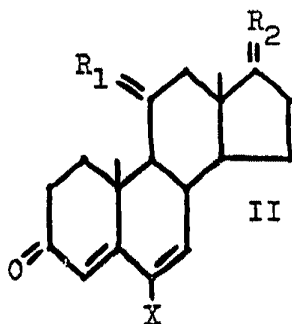
10.

por tratamiento con N-halogeno-amidas o -imidias o por acción de un perácido y tratamiento consecutivo con hidrácido halogenado, en el correspondiente 6-halogeno-7-hidroxi-esteroide y en transformar este último, por reacción con un agente dehidratante, en un 6-halogeno-3-ceto-esteroide, doble o triple

15.

insaturado, de la fórmula general II

20.



en la cual

R_1 y R_2 tienen el significado expresado antes y

X significa flúor, cloro o bromo, el cual puede contener otro enlace doble más en posición 1,2,

y, eventualmente, en tratar los compuestos de la fórmula general II con saponificantes, en forma ya conocida, y/o, eventualmente, en transformarlos en 21-ésteres, inobjetables fisiológicamente, en forma ya conocida.

25.

Resultados especialmente buenos se han obtenido en la preparación de los 6-halogeno-7-hidroxi-esteroides empleando como agente halogenante N-bromo- o N-cloracetamida o bien N-bromo- o N-clorosuccinimida. También pueden emplearse como



agente halogenante la dibromodimetil-hidantoína o la dicloro-dimetilhidantoína. En todos los casos las halogenaciones se desarrollan con mejor rendimiento si se actúa en presencia de un ácido, de preferencia en presencia de ácido perclórico.

5. En conformidad con el invento no hay necesidad de aislar el 6-halógeno-7-hidroxi-esteroide que se precipita como producto intermedio, sino que puede transformarse directamente en el producto final, por simple reposo (a temperatura ambiente durante 4 a 24 horas aproximadamente), en presencia de un ácido, la solución bruta de aquel producto que se ha precipitado. En la mayoría de los casos, el ácido presente en la solución por la preparación del compuesto de halogenohidrina, basta para provocar la deshidratación.

10. En muchos casos es ventajoso preparar los 6-halogeno-7-hidroxi-esteroides a base de los correspondientes 6-dehidro-esteroides y por medio de los epóxidos 6alfa,7alfa. Para ello se dejan reposar los 6-dehidroesteroides durante largo tiempo con ácido monoperftálico, para mayor conveniencia en hidrocarburos clorados como el cloroformo o el cloruro de metileno.

15. El desdoblamiento consecutivo con haluros de hidrógeno se efectúa con empleo de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ventajosamente en disolventes como los ácidos carboxílicos inferiores, el cloroformo o el dioxano. La mezcla reaccional se deja reposar algunas horas, eventualmente con adición de pequeñas cantidades de agua. En el desdoblamiento del anillo epóxido con ácido fluorhídrico, se actúa convenientemente en disolventes como el cloroformo o el cloruro de metileno y en presencia de bases Lewis como el tetrahidrofurano, dejando reposar la solución durante varios días con un gran exceso de ácido fluorhídrico.
- 20.
- 25.
- 30.

254744



5. Cuando se aíslan los 6-halogeno-7-hidroxi-esteroides formados como productos intermedios, resultan aptos para la deshidratación consecutiva prácticamente todos los deshidrantes usuales. Por ejemplo, el tratamiento con ácido p-toluolsulfónico, cloruro de tionilo u oxiclорuro fosfórico en una base terciaria, por ejemplo en piridina, conduce con buen rendimiento a los compuestos de la fórmula general II, citada antes. En la mayoría de los casos es suficiente para la deshidratación la adición de un ácido más fuerte, por ejemplo HBr en ácido acético glacial a temperatura ambiente. También con ácido p-toluolsulfónico en toluol, a temperatura de ebullición, se logran buenos resultados.

10. En la preparación de los 1,4,6-trienos según el invento es también posible introducir el enlace doble en posición 1,2, después de la deshidratación de los 6-halogeno-7alfa-hidroxiesteroides, en los 6-halogeno-4,6-dienos. Como deshidratante para esta reacción es apto, por ejemplo, el bióxido de selenio.

15. En calidad de material de partida preferido cabe considerar, conforme al invento, los siguientes compuestos: 21-acetato de 6-dehidro-cortisona, triacetato de 6-dehidro-hidrocortisona, 11,21-diacetato de 6-dehidro-11-epi-hidrocortisona, 6-dehidro-substancia de Reichstein-S-21-acetato, 21-acetato de 6-dehidro-prednisona, triacetato de 6-dehidro-prednisolona, 21-diacetato de 6-dehidro-11-epi-prednisolona o 1,6-bis-dehidro-substancia de Reichstein-S-21-acetato.

20. Pero también pueden emplearse como material de partida los derivados insaturados en posición 6, o 1 y 6, de la progesterona, la 17alfa-metil-testosterona, la 17alfa-etinil-testosterona o de los 17-éteres o ésteres de la testosterona.

25.

30.



Un material de partida apropiado para la preparación de los 6-halógeno-esteroides según el invento son también los derivados insaturados en posición 6, o 1 y 6, de la androstendiona.

5. Los compuestos de la fórmula general I, requeridos como material de partida, que contienen enlaces dobles en posición 4 y 6, pueden obtenerse, por ejemplo, por deshidratación de los correspondientes 4-en-3-ceto-esteroides con cloranilo. A los compuestos triplemente insaturados de la fórmula I se llega, por ejemplo, mediante deshidratación de los 4,6-dien-3-ceto-esteroides fundamentales con deshidratantes químicos o microbiológicos, como el SeO_2 o el *Bacillus sphaericus*.

10. Si los compuestos de la fórmula general II contienen grupos estéricos, pueden transformarse éstos, mediante procedimiento ya de sí conocido, por ejemplo mediante acción de saponificantes ácidos o alcalinos, en los grupos hidroxilos libres. De preferencia se emplea solución acuosa de bicarbonato sódico con adición de metanol. La saponificación de los triacetatos de las 6-halogeno-6-dehidro-prednisolonas y de los 6-halogeno-6-dehidro-cortisoles se efectúa de preferencia por vía microbiológica, por ejemplo haciendo actuar el microorganismo *Flavobacterium dehydrogenans*.

15. Si los compuestos preparados según este invento contienen un grupo 21-hidroxilo, puede hacerseles reaccionar, por ejemplo, con los siguientes ácidos o sus derivados aptos para la esterificación (por ejemplo, anhídrido o cloruro de ácido) para formar ésteres inobjetables fisiológicamente: ácido acético y sus homólogos superiores, ácido succínico y sus homólogos superiores, ácidos amino- o alquilaminocarboxílicos, ácidos



aminodicarboxílicos, ácido tetrahidroftálico, ácido ciclo-pentilpropiónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, etc.

5. Los nuevos compuestos tienen buena eficacia farmacológica y han de hallar empleo como medicamentos. Los 6-halogeno-6-dehidro-derivados de la prednisona y la prednisona, así como los de la cortisona y el cortisol, se distinguen, aparte de su buena tolerabilidad, por la actividad antiflogística. Los derivados de 6-halogeno-6-dehidro-progesterona son gestágenos muy eficaces, mientras los derivados de 6-halogeno-6-dehidro-testosterona constituyen anabólicos excelentes.

E J E M P L O S

- 1) 4 g de 21-acetato de 6-dehidro-prednisona se disuelven en 160 cc de tetrahidrofurano y 60 cc de agua y se tratan con 4,32 g de N-bromo-succinimida y 0,96 cc de HClO_4 al 70%.
15. Se deja luego reposar la mezcla reaccionante, durante 24 horas y a temperatura ambiente, y a continuación se la vierte en agua. Se separa por filtración el precipitado, se le lava, se seca, se le esterifica ulteriormente con piridina/anhídrido acético, se le vuelve a verter en agua, se separa por filtración y se
20. seca. En metanol, cristaliza el 21-acetato de 6-bromo-6-dehidro-prednisona, en agujas con punto de fusión en $228-230^\circ$.
(α)_D + 288° (dioxano).

Lambda máxima 226 milimicras, $\epsilon = 13\ 200$ (etanol)
308 " $\epsilon = 13\ 300$ (etanol)

25. 2) 20 g de acetato de 6-dehidro-cortisona se disuelven en 800 cc de dioxano y 298 cc de agua, se tratan con 14,08 g de N-bromosuccinimida y 4,8 cc de ácido perclórico al 70% y se deja reposar la temperatura ambiente, durante 24 horas, la mezcla reaccionante. A continuación se la vierte en agua, se

- 7 - 254744



5. separa por succión el precipitado, se lava y se seca. Luego se disuelve la materia bruta en 160 cc de piridina, se la trata con 2,35 cc de cloruro de tionilo y se calienta el conjunto a 100° durante 30 minutos. A continuación se vierte en agua la mezcla, se separa por filtración el precipitado, se lava, se seca y se recristaliza a base de metanol. El 21-acetato puro de 6-bromo-6-dehidrocortisona funde a 218-220° (alfa)_D + 301° (dioxano). λ máx. 298 milimicras, E 1 % 430.
10. 3) 5 g de propionato de 6-dehidro-testosterona se tratan en 200 cc de dioxano y 74,5 cc de agua, durante 24 horas, con 3,9 g de N-bromosuccinimida y 1,21 cc de ácido perclórico al 70%. Seguidamente se diluye con agua la mezcla de reacción, se la extrae con éter y se termina su elaboración como de ordinario. El residuo bruto de la extracción, que es oleoso, se disuelve, después de secado, con benceno en 50 cc de piridina y se calienta a 100° durante 30 minutos con 1,74 g de cloruro de tionilo. Luego sigue el acabado final por sacudimiento con éter. El propionato de 6-bromo-6-dehidro-
15. -testosterona cristaliza, después de filtración sobre un poco de gel silíceo, a base de metanol. Punto de fusión, 93-95°; λ máx. 301 milimicras, E 1 % 538. (alfa)_D = + 96° (dioxano).
20. 4) 20 g de acetato de 6-dehidro-cortisona se disuelven en 800 cc de dioxano y 298 cc de agua, se tratan con 11,3 g de N-clorosuccinimida y 4,8 cc de ácido perclórico al 70% y se deja el todo en reposo a temperatura ambiente durante 20 horas. Se vierte en agua la mezcla reaccionante, se separa por filtración el precipitado, se lava y se seca. Seguidamente se calienta a 100°, durante 30 minutos, el producto bruto en
25. 137 cc de piridina absoluta con 1,95 cc de cloruro de tionilo, se vierte luego en agua, se separa por filtración el material
- 30.

254744



- precipitado, se lava y se seca. Después de cromatografía sobre gel silícico activado y separación del acetato de 6-dehidro-cortisona no reaccionado, cristaliza el 21-acetato de 6-cloro-6-dehidro-cortisona, con punto de fusión de 224-226°.
5. λ máx. 294 milimicras; E l % 507. (alfa)_D = + 308° (dioxano).
- 5) 8,7 g de propionato de testosterona se disuelven en 350 cc de dicxano y 130 cc de agua, se mezclan con 15,2 g de N-clorosuccinimida y 2,1 cc de ácido perclórico al 70% y se dejan en reposo durante 24 horas a temperatura ambiente. A
10. continuación se precipita con agua el producto de la reacción, se le separa por filtración y se le seca. Para deshidratación completa, se disuelve el material bruto en 87 cc de piridina, se mezcla con 3,25 g de cloruro de tionilo y se calienta a 100° durante 30 minutos. A continuación se vuelve a verter en agua
15. y se separa por succión el propionato bruto de 6-cloro-6-dehidro-testosterona, se le lava y se le seca. Después de filtración sobre óxido de aluminio, el producto puro cristaliza con un punto de fusión de 94-95°, λ máx. 296 milimicras, E l % 582. (alfa)_D = + 66° (dioxano).
20. 6) a. 70 g de acetato de 6-dehidro-cortisona se disuelven en 7 litros de cloroformo absoluto, se mezclan con 26,7 g de ácido monoperftálico y se dejan en reposo durante 60 horas a temperatura ambiente. A continuación se sacude la mezcla de la reacción, consecutivamente, con solución de bicarbonato
25. sódico, agua, solución de sulfato binario de hierro y otra vez agua, se seca y se concentra. A base de acetona, cristaliza el 21-acetato de 6alfa,7alfa-epoxi-cortisona. Punto de fusión, 267-269°.

- De manera semejante, con empleo eventual de cloruro de metileno como disolvente y empleo, en parte, de solamente
- 30.

= 9 =
- 9 -

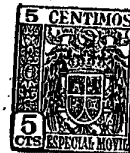
254744



el 20% del disolvente indicado en el ejemplo que precede, se pueden preparar los compuestos siguientes:

- b. 21-acetato de 6alfa,7alfa-epoxi-cortisol,
p. de f. 267-270° (alfa)_D = + 155° (dioxano); λ máx. 240 milimicras, E 1 % 375.
- c. 21-acetato de 6alfa,7alfa-epoxi-prednisona,
p. de f. 266-270° (alfa)_D + 156° (dioxano); λ máx. 240 milimicras; E 1 % 375.
- d. 6alfa,7alfa-epoxi-17alfa-acetoxiprogesterona,
p. de f. 253-255°; λ máx. 241 milimicras; E 1 % 394 (alfa)_D = + 19° (dioxano).
- e. 21-acetato de 6alfa,7alfa-epoxi-prednisolona,
p. de f. 254-260° (alfa)_D = + 64,0° (dioxano); λ máx. 244 milimicras; E 1 % 387.
- f. 6alfa,7alfa-epoxi-progesterona,
p. de f. 178-180°, λ máx. 240 milimicras; E 1 % 450 (alfa)_D = + 134° (dioxano).
- g. propionato de 6alfa,7alfa-epoxi-testosterona,
p. de f. 118°, λ máx. 241 milimicras, E 1 % 427 (alfa)_D = + 47° (dioxano).
- h. 6alfa,7alfa-epoxi-17alfa-etinil-testosterona,
p. de f. 288-289°, λ máx. 241 milimicras, E 1 % 466; (alfa)_D = - 33° (dioxano).
- i. 21-acetato de 6alfa,7alfa-epoxi-sustancia de Reichstein-S,
p. de f. 235-238°, λ máx. 240 milimicras, E 1 % 400; (alfa)_D = + 57,8° (dioxano)
- k. 21-diacetato de 6alfa,7alfa-epoxi-11-epi-cortisol-11,
p. de f. 208-210°; (alfa)_D = + 72° (dioxano); λ máx. 240 milimicras, E 1 % 325.

254744



- l. 6alfa,7alfa-epoxi-17alfa-metil-testosterona,
p. de f. 197-199°, λ máx. 240 milimicras, E 1 %
454 (alfa)_D = + 28° (dioxano).
- m. 6alfa,7alfa-epoxi-17alfa-hidroxi-progesterona.
- n. 6alfa,7alfa-11-epi-cortisol-11-tosilat-21-acetato.
- o. triacetato de 6alfa,7alfa-epoxi-cortisol,
- p. triacetato de 6alfa,7alfa-epoxi-prednisolona.

Los compuestos mencionados en las letras (m) a (p) se emplearon como producto bruto en la reacción que sigue.

- 7) a. A una solución, enfriada a -60°, de 10 g de 21-acetato de 6alfa,7alfa-epoxi-cortisona en 260 cc de cloroformo absoluto se agregaron 100 cc de una solución, también enfriada a -60°, de 35 g de H₂F₂ en tetrahidrofurano-cloroformo (2:1) y a continuación se deja el todo en reposo a temperatura ambiente durante 65 horas. Luego se vierte la mezcla reaccionante en solución de bicarbonato sódico (saturada), se sacude con éster acético y se acaba como de ordinario. El producto bruto cristalino se filtra en éster acético sobre gel silícico. El 21-acetato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-cortisona tiene un punto de fusión de 253-261°. En forma análoga a la de este ejemplo, pueden componerse las combinaciones siguientes:
- b. 21-acetato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-prednisona,
p. de f. 285-288°.
 - c. 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-progesterona,
p. de f. 219-222°, λ máx. 231 milimicras, E 1 % 340,
(alfa)_D = + 56° (dioxano).
 - d. 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-17alfa-acetoxi-progesterona,
p. de f. 228-230°, λ máx. 232 milimicras, E 1 % 306,
(alfa)_D = - 28,9° (dioxano).
- 5.
- 10.

- 11 - 254744



- e. 17-propionato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-testosterona, p. de f. 169-171^o, λ máx. 232 milimicras; E l % 327, $(\alpha)_D = -11^o$ (dioxano).
- f. 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-17alfa-etinil-testosterona, λ máx. 233 milimicras, E l % 349.
p. de f. 234-236^oC; $(\alpha)_D = -70,6^o$ (dioxano).
- g. 21-acetato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-substancia de Reichstein-S,
p. de f. 248-249^o, λ máx. 232 milimicras, E l % 297, $(\alpha)_D = + 40^o$ (dioxano).
- h. 11,21-diacetato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-11-epi-cortisol.
- i. 11-tosilato-21-acetato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-11-epi-cortisol.
- k. 11beta,17alfa,21-triacetato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-cortisol.
- l. 11beta,17alfa,21-triacetato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-prednisolona.

Los compuestos mencionados en las letras (h) a (l) se emplearon como productos brutos en la reacción siguiente.

- 5. 8) a. Se disuelven en 25 cc de ácido acético glacial 1,9 g de 21-acetato de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-cortisona y junto con 5 g de ácido bromhídrico/ácido acético se deja el todo en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se vierte en agua la mezcla de la reacción, se separa por succión el cristalizado, se lava y se recristaliza en acetona. El 21-acetato puro de 6-fluor-6-dehidro-cortisona funde a 230-232^o, E l % a 280 milimicras 537, $(\alpha)_D = + 195^o$ (dioxano).
- 10.

Un gramo de 21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-cortisona se disuelven en 70 cc de metanol y se hierve al reflujo, bajo

254744



- nitrógeno, durante 10 minutos, con 0,2 g de bicarbonato sódico y 2,15 cc de agua. Se vierte en agua la mezcla de la reacción y a continuación se extrae con cloroformo hasta agotamiento. Después de la evaporación, cristaliza la 6-
5. -fluor-6-dehidro-cortisona.
p. de f. 215-217°, λ máx. 280 milimicras; E 1 % 660; $(\alpha)_D = +186,6^\circ$ (dioxano).
- b. 1,4 g de 6beta-fluor-7alfa-hidroxi-progesterona se hierven al reflujo durante 60 minutos junto con 700 mg de ácido p-toluolsulfónico en 70 cc de toluol absoluto. Luego se diluye con éter la mezcla de reacción, se la sacude con solución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra. En acetona, cristaliza la 6-fluor-6-dehidro-progesterona, con un punto de fusión de 208-209°, λ máx. 283 milimicras, E 1 % 642.
10. 15. c. En forma análoga a la del ejemplo 8, letra b), puede obtenerse la 6-fluor-6-dehidro-17alfa-acetoxi-progesterona.
p. de f. 235-236°, λ máx. 283 milimicras, E 1 % 671 $(\alpha)_D = -65,7^\circ$ (dioxano).
20. De manera análoga a la del ejemplo 8, letra a), pueden prepararse los siguientes compuestos, que cabe saponificar con bicarbonato sódico:
- d. propionato de 6-fluor-6-dehidro-testosterona,
p. de f. 124-125°, λ máx. 282 milimicras, E 1 % 672, $(\alpha)_D = -42,6^\circ$ (dioxano).
- e. 21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-prednisona,
p. de f. 239-241°, $(\alpha)_D = +156^\circ$ (dioxano), máx. 224, 256, 294 milimicras, E 1 % 262, 288, 278.
6-fluor-6-dehidro-prednisona,
p. de f. 214-216°, λ máx. 224, 255, 293 milimicras.
E 1 % 273, 296, 285 $(\alpha)_D = +122,6^\circ$ (dioxano).



- 13 - 254744

- f. 6-fluor-6-dehidro-17alfa-etinil-testosterona,
p. de f. 242-245°, λ máx. 283 milimicras, E 1 % 475.
- g. 21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-substancia de Reichstein-S,
p. de f. 197-200°, λ máx. 283 milimicras, E 1 % 536,
(alfa)_D = + 106° (dioxano).
6-fluor-6-dehidro-substancia de Reichstein-S,
p. de f. 202-204°, (alfa)_D = + 28,1°, λ máx. 283 milimicras, E 1 % 663.
- h. 11,21-diacetato de 6-fluor-6-dehidro-11-epi-cortisol,
p. de f. 240-243°, λ máx. 283 milimicras, E 1 % 440.
6-fluor-6-dehidro-11-epi-cortisol,
p. de f. 222-224°, λ máx. 284 milimicras, E 1 % 644
(alfa)_D = -8° (dioxano).
- i. 11-tosilato-21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-11-epi-cortisona.
p. de f. 163-166°, λ máx. 226, 281 milimicras, E 1 % 284, 401.
- k. triacetato de 6-fluor-6-dehidro-cortisol (ulteriormente elaborado como producto bruto o materia prima).

Saponificación microbiológica: una solución nutritiva esterilizada, compuesta de 80 g de glucosa, 50 g de extracto de levadura y 30 g de cloruro amónico, completada con agua hasta 10 litros y ajustada a pH 7,0 con solución fosfática amortiguadora, 1/30 molar, según Sörensen, se inocula con 200 cc de un cultivo en suspensión de Flavobacterium dehidrogenans con agitación y aireación, se deja que el cultivo se desarrolle a 28° durante 12 horas, se agrega luego una solución concentrada de 12 g de triacetato de 6-fluor-6-dehidro-



- cortisol en dimetilformamida y se agita con aireación a 28° durante 12 horas más. La solución de fermentación se extrae por tres veces con 5 litros de cloroformo cada vez. Se seca el extracto y se concentra. Del residuo cristaliza, después de filtración sobre gel silíceo, el 6-fluor-6-dehidro-cortisol, p. de f. 212-214°, λ máx. 282 milimicras, E 1 % 635. (alfa)_D = + 88° (dioxano); 21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-cortisol, p. de f. 231-232°, λ máx. 283 milimicras, E 1 % 580, (alfa)_D = + 111° (dioxano).
- 5.
10. 1) triacetato de 6-fluor-6-dehidro-prednisolona, (ulteriormente elaborado como materia prima).

La saponificación para conversión en 6-fluor-6-dehidro-prednisolona se efectúa de manera análoga a la del Ejemplo 8, letra k.

p. de f. 213-216°, λ máx. 224, 255, 295 milimicras.

21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-prednisolona,

p. de f. 230-232°, λ máx. 225, 256, 297 milimicras,

E $\frac{1}{1}$ % 268, 256, 268; (alfa)_D = + 28° (dioxano).

Los siguientes 21-ésteres, inobjetables fisiológicamente, se prepararon a base de los correspondientes 21-hidroxi-esteroides:

6-fluor-6-dehidro-cortison-21-hemisuccinato,

6-fluor-6-dehidro-cortison-21-dietilaminoacetato-clorhidrato,

6-fluor-6-dehidro-cortisol-21-hemisuccinato,

6-fluor-6-dehidro-prednison-dietilaminoacetato-clorhidrato,

6-fluor-6-dehidro-prednisolon-hemisuccinato,

6-fluor-6-dehidro-prednisolon-dietilaminoacetato-clorhidrato.



- 15 - 254744

5. 9) 5 gramos de 21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-cortisona se hierven al reflujo durante 48 horas en 250 cc de butanol terciario con 3 g de bióxido de selenio y 2,5 cc de ácido acético. Se separa por filtración el selenio precipitado, se concentra la mezcla de la reacción y se obtiene el 21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-prednisona en varias fracciones cristalinas. Después de filtración sobre gel silícico, el producto puro funde a 239-241°.

10. De manera análoga puede transformarse el triacetato de 6-fluor-6-dehidro-cortisol o, respectivamente, el 21-acetato del mismo, en triacetato o respectivamente 21-acetato de 6-fluor-6-dehidro-prednisolona.

15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados en cada caso, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

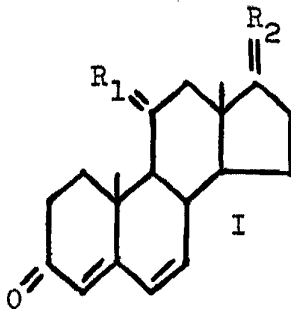
20. Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento para la preparación de 6-halogeno-3-ceto-esteroides insaturados, caracterizado por el hecho de



254744

transformar un 3-ceto-esteroide insaturado de la fórmula I



en la cual son

$R_1 = =O, H, H$ o bien H, OR_3 (alfa o beta),

$R_2 = =O, \begin{matrix} R_5 \\ \diagdown \\ OR_4 \end{matrix}, \begin{matrix} R_5 \\ \diagup \\ OR_4 \end{matrix}$ o bien $\begin{matrix} R_6 \\ \diagdown \\ H \end{matrix}$,

$R_3 = =H, \text{ alkilo o acilo inferiores,}$

$R_4 = \text{hidrógeno, alkilo o acilo inferiores,}$

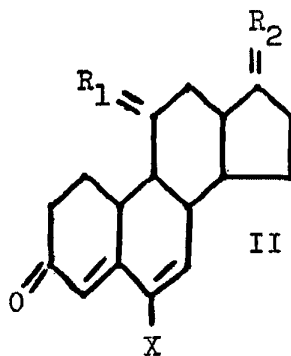
$R_5 = \text{acetil-, -CH}_3, -C\equiv CH \text{ o -COCH}_2OR_4,$

$R_6 = \text{acetilo o bien } OR_3$

y el cual puede contener en posición

1,2 otro enlace doble más,

5. por tratamiento con N-halógeno-amidas o -imidias o por acción de un perácido y tratamiento consecutivo con hidrácido halogenado, en el correspondiente 6-halogeno-7-hidroxi-esteroide y de transformar este último, por reacción con un agente deshidratante, en un 6-halogeno-3-ceto-esteroide, doblemente o triplemente insaturado, de la fórmula general II



en la cual

R_1 y R_2 tienen el significado expresado antes y

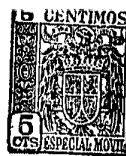
X significa flúor, cloro o bromo,

y el cual puede contener otro enlace

doble más en posición 1,2,

10. y, eventualmente, tratar los compuestos de la fórmula general II con saponificantes, en forma ya conocida, y/o, eventualmente, transformarlos en 21-ésteres, inobjetables fisiológicamente, en forma ya conocida.

- 17 - 254744



5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que no se aísla como producto intermedio el 6-halogeno-7-hidroxi-esteroide que se origina, sino que, por tratamiento de su solución bruta con un ácido, se le transforma directamente en el producto final.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 y con la 2, caracterizado por el hecho de que como halogenante se emplea N-bromo-, N-cloracetamida, N-bromo- o N-cloro-succinimida.

10. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que como material de partida se emplea 21-acetato de 6-dehidro-cortisona, triacetato de 6-dehidro-hidrocortisona, 11,21-diacetato de 6-dehidro-1-epi-hidrocortisona o 21-acetato de 6-dehidro-sustancia de Reichstein-S.

15. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que como material de partida se emplea 6-dehidro-prednison-21-acetato, 6-dehidro-prednisolon-triacetato, 6-dehidro-11-epi-prednisolon-21-diacetato o bien 1,6-bis-dehidro-sustancia de Reichstein-S.

20. 6. Procedimiento para la preparación de 6-halogeno-3-ceto-esteroides insaturados.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 de Enero de 1960

E. MERCK Aktiengesellschaft
p.a.

[Handwritten signature]