



255518

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDES QUE CONTIENEN FLUOR INSATURADOS", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en Darmstadt (Alemania) Frankfurter Strasse, 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Recientemente han obtenido importancia aumentada en la medicina los corticoides fluorados. Los corticoides con un átomo de flúor en la posición 9-alfa presentan un efecto anti-flogístico intensificado frente a las sustancias básicas insubstituídas. Han llegado a ser conocidos, además 6-halogeno-esteroides que, frente a las sustancias madre exentas de halógeno, presentan un efecto terapéutico acrecentado.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de esteroides insaturados que contienen flúor de la siguiente fórmula general



2555 18

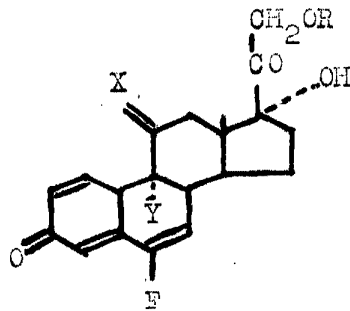
en la que R = H, o scilo

X = H, H o H, OH

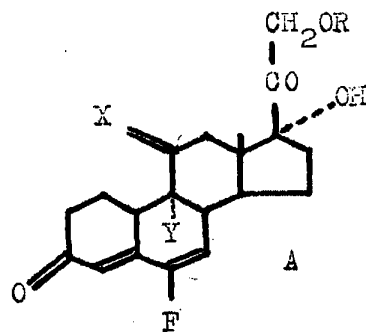
(alfa o beta),

u = 0

e Y = H, F, Cl o Br



que pueden ser preparados a base de compuestos de fórmula general A



en la que R, X e Y tienen la significación antes indicada.

5. Mediante combinación de métodos de deshidrogenación, de hidroxilación, y de oxidación, de por sí conocidos, pueden ser transformados los compuestos de fórmula general 1 en los 1,4,6-pregnatrienderivados de la naturaleza caracterizada al principio.

El procedimiento según la invención transcurre según el esquema reaccional indicado en el dibujo.

10. Objeto de la presente invención constituye un procedimiento para la preparación de esteroides insaturados que contienen flúor, consistente en transformar un 4,6-pregnadien-3-ceto-esteroide que contiene flúor, de fórmula general A, de modo de por sí conocido, mediante tratamiento con medios de 1,2-deshidrogenación químicos o microorganismos que producen efecto 1,2-deshidrogenador, en el 1,4,6-pregnatrienderivado correspondiente.

15.

Eventualmente puede ser introducido antes o después

255518



de la 1,2-desnitrógenación, en un compuesto de fórmula A en la que $X = H, H$, con arreglo a procedimientos químicos o microbiológicos de por sí conocidos, un grupo hidroxilo en posición 11, el cual puede ser transformado en una fase reaccional cualquiera con medios de oxidación suaves, en un grupo 11-ceto.

5. Además puede ser transformado, antes o después de la 1,2-desnitrógenación, un compuesto de fórmula A en que $X = H$, OH e $Y = Br$ o Cl , mediante tratamiento con medios alcalinos en el correspondiente 9-beta,11-beta-oxido-esteroide, el cual mediante transposición con ácido fluorhídrico puede ser transformado en el 9-alfa-fluo-11-beta-hidroxi-esteroide perteneciente.

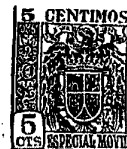
10. Además, puede ser esterificado el grupo 21-hidroxilo, antes o después de la 1,2-desnitrógenación, en un compuesto de fórmula A en la que $R = H$.

15. La introducción del enlace 1,2-doble en los compuestos I, III, V, VII, IX, XI, XII y XV se logra, tanto por la vía química, como asimismo por la vía microbiológica. Como medio de desnitrógenación químico se puede utilizar por ejemplo el dióxido de selenio. Se opera ventajosamente con esta desnitrógenación, por ejemplo, en solución butanólica terciaria a la que se añade una reducida cantidad de ácido acético. La transposición se logra en buen rendimiento mediante ebullición de la mezcla reaccional en el reflujo. El selenio precipitado es separado y el filtrado contiene el producto de 1,2-desnitrógenación.

20. La desnitrógenación puede ser llevada a cabo, además, por ejemplo con una quinona, como vg. la dicloro-dician-p-quinona. Ventajosamente se calienta la mezcla reaccional durante algún tiempo en un disolvente inerte. Después de la elabora-

25.
30.

255518



ción final usual, entonces se obtiene en buenos rendimientos el producto de 1,2-deshidrogenación.

5. Para la introducción del enlace 1,2-doble en los compuestos antes indicados por la vía microbiológica pueden ser utilizados todos los microorganismos apropiados a este efecto. Se han probado particularmente, por ejemplo, *Bacillus sphaericus*, *Fusarium solani*, y bacterias Coryne, como por ejemplo *Corynebacterium simplex*. Según el microorganismo tiene lugar esta transposición microbiológica dentro de aproximadamente 4 a 24 horas.

10. Para la introducción de un grupo 11-alfa- o bien 11-beta-hidroxilo en los compuestos I y II pueden utilizarse todos los microorganismos apropiados a este efecto. Para la 11-beta-hidroxilación pueden ser utilizados, preferentemente, microorganismos de la especie *Curvularia*, como vg. *Curvularia lunata*; para la 11-alfa-hidroxilación microorganismos de las especies *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Mucor* y *Absidia*.

15. La 11-alfa-hidroxilación microbiológica transcurre con éxito particular con empleo de hongos de la especie de *Penicillium* y *Fusarium*. El esteroide utilizado como material de partida al efecto es transpuesto totalmente, por lo cual se evita engorrosos procesos de separación.

20. El grupo 11-beta- o 11-alfa-OH de los compuestos III, IV, XIII y XIV puede ser transformado mediante tratamiento con un oxidante suave en un grupo 11-ceto. Como reactivo de oxidación puede utilizarse por ejemplo ácido crómico, una mezcla de ácido crómico y piridina, ácido crómico en acetona, o ácido hipobromoso.

25. Los 11-hidroxiesteroides pueden ser transformados por

30.

255548



- deshidratación según métodos de por sí conocidos en los esteroideos 9,11-insaturados (III → VII; IV → VIII). Según, si se parte de un 11-alfa-hidroxiesteroide, o de un 11-beta-hidroxiesteroide, entran en consideración los usuales métodos de
5. cis- o trans-deshidratación. Para la cis-deshidratación se puede por ejemplo esterificar el grupo 11-alfa-hidroxilo, y disociar a continuación térmicamente, o en presencia de medios básicos, el ácido correspondiente. Frente a ello con aplicación de oxicloriguro de fósforo o cloriguro de tionilo en piridina
10. tiene lugar una trans-deshidratación sin dificultad, si se parte de un 11-beta-hidroxi-esteroide.

- Los compuestos VII y VIII pueden ser transformados, con arreglo a métodos de por sí conocidos, mediante transposición con ácido hipocloroso o hipobromoso, en los 9-alfa-bromo- o bien 9-alfa-cloro-11-beta-hidroxi-esteroides (IX o bien X).
15. Si se emplea un exceso en ácido hipobromoso entonces se logra transformar los 9-alfa-bromo-11-beta-hidroxi-esteroides primariamente formados (IX y X), directamente en los 9-alfa-bromo-11-ceto-esteroides.

20. Los 9-alfa-halógeno-11-beta-hidroxiesteroides (IX y X) pueden ser transformados mediante tratamiento con un acetato alcalino, preferentemente con acetato potásico, en los 9-beta-11-beta-oxido-esteroides (XI y XII).

- Los oxidocompuestos XI y XII pueden ser transformados mediante tratamiento con ácido fluorhídrico según métodos de por sí conocidos en buen rendimiento en los correspondientes 9-alfa-fluo-11-beta-hidroxi-esteroides (XIII y XIV).
- 25.

- Los compuestos I a XVI pueden ser esterificados mediante aplicación de métodos de acilación usuales, en la posición
30. 21. En caso de estar presente en posición 11 un grupo hidroxilo,



se puede esterificar simultáneamente el grupo 11-hidroxilo.

Como medios de esterificación pueden utilizarse, por ejemplo los halogenuros o los anhídridos de los ácidos siguientes: ácido acético y sus homólogos superiores, por ejemplo el ácido butilo-terciario-acético o el ácido trimetilacético, ácido succínico y sus homólogos superiores, ácido amino- o alquilaminocarboxílicos, como por ejemplo, ácido dietilaminoacético, ácido tetrahidroftálico, ácidos aminodicarboxílicos, como por ejemplo ácido asparagínico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, etc.

El compuesto de fórmula general A que se necesita como material de partida puede ser preparado del modo siguiente:

6-fluo-4,6-pregnadien-17-alfa,21-diol-3,20-diona, o bien sus 21-acilatos, pueden ser preparados mediante deshidrogenación de 8-21-acetato de sustancia de Reichstein con clorano, peroxidación subsiguiente del 21-acetato de 4,6-pregnadien-17-alfa,21-diol-3,20-diona formado con un perácido usual, obteniéndose al efecto el 6-alfa,7-alfa-oxidoderivado, y mediante subsiguiente tratamiento de este epóxido con ácido fluorhídrico y un medio de deshidratación usual, como por ejemplo HBr-ácido acético glacial.

EJEMPLOS

1. a) 11-alfa-hidroxiación microbiológica de I (R=H)

En un pequeño dispositivo de fermentación son inoculados 15 l de una solución de cultivo a base de 5% de glucosa, 0,1 de extracto de levadura, 0,05% de harina de soja, 0,3% de nitrato sódico, 0,05% de sulfato magnésico, 0,001% de sulfato de hierro(II), 1/30 mol de tampón de fosfato según Sörensen (pH 5,6) con 800 ml de cultivo de sacudida de *Fusarium* sp. (Colección E. Merck Nº 2083) e incubados bajo aireación intensa y



255518

agitación a 28°C. Después de un crecimiento de 24 horas son adicionados 5 g de 6-fluo-6-dehidro-S-de Reichstein en 50 ml de dimetilformamida. Después de 48 horas de incubación ulterior

5. bajo las mismas condiciones es extraído el cultivo tres veces con el mismo volumen de cloroformo; los extractos son reunidos y concentrados. Del residuo se cristaliza el 6-fluo-6-dehidro-11-epi-cortisol (III, 11-alfa-OH, R = H). Punto de fusión 222-224°, λ_{\max} 284 m μ , E 1% = 644; (alfa)_D = -8° (dioxano).

b) Oxidación de III (11-alfa-OH, R = H)

10. 4,46 g de 6-fluo-6-dehidro-11-epi-cortisol son disueltos en 17 ml de piridina absoluta, enfriados a 0°, mezclados con 1,23 ml de anhídrido acético y dejados en reposo durante 16 horas a temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla reaccional es vertida en agua, extraída con cloroformo,
15. sucesivamente sacudida con ácido sulfúrico diluido, agua solución de bicarbonato sódico, y sacudida otra vez con agua secada y concentrada. El residuo, el 21-acetato de 6-fluo-6-dehidro-11-epi-cortisol bruto, es disuelto en 45 ml de piridina absoluta y mezclado bajo enfriamiento con hielo
20. con una solución de 4,5 g de anhídrido crómico en 45 ml de piridina. Después de estar durante 24 horas en reposo la mezcla reaccional es mezclada con 5 veces el exceso de éster acético, el precipitado es aspirado y hervido repetidas veces con éster acético. Las lejías reunidas entonces
25. son concentradas. Al efecto se cristaliza el acetato de 6-fluo-6-dehidro-cortisona (V; R = acetilo) que es recristalizado de acetona. Punto de fusión 230 - 232°; (alfa)_D + 195° (dioxano); λ_{\max} 280 m μ ; E 1% 537.

c) Disociación de agua de III (R = acetilo)

30. 4,75 g de 21-acetato de 6-fluo,6,dehidro-11-epi-cortisol son disueltos mediante repetida evaporación con benceno

255518



- absoluto en 19 ml de cloroformo absoluto y 24 ml de piridina absoluta, y enfriadas a 0°, y mezcladas por porciones bajo sacudida y enfriamiento con hielo, con 6,65 g de cloruro de ácido p-toluen-sulfónico. Bajo lenta transición a temperatura ambiente, queda la mezcla reaccional en reposo durante la noche, siendo seguidamente vertida en agua, extraída con cloroformo y terminada de elaborar del modo usual. Después de la concentración de la lejía de cloroformo se cristaliza el 21-acetato-11-tosilato de 6-fluo-6-dehidro-11-epi-cortisol de metanol. Punto de fusión 163-166°;
- 5.
- 10.

λ_{\max} 226, 281 m μ ; E 1% 284, 401.

- El tosilato (5,1 g) entonces es hervido en 60 ml de ácido acético glacial, juntamente con 7,5 g de acetato sódico anhidro durante 30 minutos bajo reflujo. Después, la mezcla reaccional es enfriada y vertida en agua. El precipitado del 21-acetato de 6-fluo-4,6,9-(11)-pregnatrien-17-alfa,21-diol-3,20-diona bruto (VII) es filtrado por aspiración, lavado y secado. Después de recristalización de éster acético, el punto de fusión es 181 - 193°; λ_{\max} 282 m μ ;
- 15.
- 20.

d) Acumulación de ácido hipobromoso a VII (R = acetilo)

- 13 g de 21-acetato de 6-fluo-4,6,9(11)-pregnatrien-17-alfa,21-diol-3,20-diona son disueltos en 520 ml de dioxano y 67,5 ml de agua, mezclados con 9,15 g de N-bromosuccinimida y 2,93 ml de ácido perclórico al 70%, y dejados en reposo durante una hora a temperatura ambiente. Seguidamente la mezcla reaccional es vertida en agua, el precipitado es lavado con agua y secado. El 21-acetato de 6-fluo-9-alfa-bromo-6-dehidro-cortisol bruto (IX, R = acetilo. Z = Br) es ulteriormente elaborado sin purificación. Recristaliza-
- 25.
- 30.

255518



do de metanol punto de fusión 184-185°; λ_{max} 284,5 μ $\frac{1}{1}$ cm
450.

e) Formación del 9-beta-11-beta-epóxido a base de IX (R = acetilo, Z = Br)

5. 21,5 g de 21-acetato de 6-fluo-9-alfa-bromo-6-dehidro-cortisol son hervidos bajo reflujo durante 2 horas, juntamente con 43 g de acetato potásico en 1100 ml de alcohol. Seguidamente la mezcla reaccional es diluida con agua, extraída a fondo con cloroformo y el extracto clorofórmico es terminado de elaborar de modo usual. De metanol se cristaliza el 21-acetato de 6-fluo-9-beta,11-beta-oxido-4,6-pregnadien-17-alfa,21-diol-3,20-diona (XI, R = acetilo). Punto de fusión 214 - 216°.

f) Disociación con ácido fluorhídrico de XI (R = acetilo)

15. A 30 cc de una solución de tetrahidrofurano, cloroformo absoluto y ácido fluorhídrico (proporción: 40 ml de tetrahidrofurano, 15 ml de cloroformo, 25 g de ácido fluorhídrico) son adicionados 5,6 g de 21-acetato de 6-fluo-9-beta,11-beta-oxido-4,6-pregnadien-17-alfa,21-diol-3,20-diona en 57 ml de cloroformo absoluto a -60°. La mezcla reaccional, primero, queda en reposo durante 4 horas a -30°, luego durante 4 horas a 0°, siendo vertida seguidamente en solución de bicarbonato sódico, extraída con cloroformo y terminada de elaborar del modo acostumbrado. Después de la concentración del extracto clorofórmico se cristaliza de acetona el 21-acetato de 6,9-alfa-difluo-6-dehidro-cortisol (XIII, R = acetilo).

g) Saponificación de XIII (R = acetilo)

30. 2 g de 21-acetato de 6,9-alfa-difluo-6-dehidro-cortisol son disueltos en 20 ml de metanol saturado con nitró-

255518



- geno, y mezclados bajo introducción de nitrógeno con 4 ml de solución de carbonato potásico al 10% saturada con nitrógeno. La mezcla reaccional es agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego neutralizada con 0,3 ml de ácido acético glacial, diluida con agua, extraída con cloroformo, y el extracto clorofórmico es elaborado ulteriormente del modo usual. Después de la concentración se cristaliza de acetona el 6,9-alfa-difluo-6-denidro-cortisol (XIII, R = H).
5. h) 1,2-deshidrogenación de XIII (11-beta-OH, R = acetilo)
10. 1 g de 21-acetato de 6,9-alfa-difluo-6-denidro-cortisoles hervido en 50 ml de butanol terciario con 0,4 g de dióxido de selenio y 0,5 ml de ácido acético, durante 24 horas y, después de la adición de ulteriores 0,4 g de dióxido de selenio, otra vez durante 24 horas al reflujo. La mezcla reaccional es separada por filtración del selenio precipitado,
15. el filtrado es concentrado y el residuo es diluido con éster acético. La solución así formada es lavada sucesivamente con solución de hidrógenocarbonato sódico, solución de sulfur amónico, amoníaco, ácido clorhídrico diluido, solución de
20. hidrógenocarbonato sódico y agua. Después de la concentración se cristaliza el 21-acetato de 6,9-alfa-difluo-6-denidro-prednisolona (XIV, 11-beta-OH, R = acetilo).
- i) Oxidación de XIII (R = acetilo)
25. De modo análogo al ejemplo 1 b) se puede convertir por oxidación el 21-acetato de 6,9-alfa-difluo-6-denidro-cortisol en el 21-acetato de 6,9-alfa-difluo-6-denidro-cortisona (XV, R = acetilo).
2. a) 11-beta-hidroxilación microbiológica de I (R = H)
30. En un dispositivo pequeño de fermentación son inoculados 15 l de una solución nutritiva a base de 5% de extracto

255518



- to de malta, 1% de sacarosa, 0,2% de nitrato sódico, 0,1% de fosfato dipotásico, 0,05% de sulfato magnésico, 0,05% de cloruro potásico y 0,005% de sulfato de hierro(II) (pH ajustado a 7,0) con 800 ml de un cultivo de sacudida de *Curvularia lunata* (Wakker) Boadijn, e incubados bajo intensa aireación y agitación a 28°C. Después de un crecimiento de 24 horas se adiciona 5 g de 6-fluo-6-dehidro-S- de Reichstein en 50 ml de dimetilformamida. Tan luego que en el cromatograma ya no se pueda comprobar ninguna substancia de partida, el caldo de fermentación es extraído tres veces con el mismo volumen de cloroformo. Los extractos reunidos son concentrados y el residuo es cromatografiado sobre gel silícico activado. Al efecto se obtiene el 6-fluo-6-dehidro-cortisol (III, R = H). Punto de fusión 212 - 214°; λ_{\max} 283 m μ ; E 1% = 635. (alfa)_D = + 83° (dioxano).
5. 10. 15.
- b) Oxidación de III (11-beta-OH, R = H)
- Se deja reposar durante la noche 10 g de 6-fluo-6-dehidro-cortisol en 100 ml de piridina y 100 ml de anhídrido acético, a temperatura ambiente. Entonces la mezcla reaccional es vertida en agua, el precipitado es filtrado por aspiración, lavado con agua y secado. El 21-acetato de 6-fluo-6-dehidro-cortisol bruto (III, 11-beta-OH, R = acetilo) puede ser recrystalizado de metanol. Punto de fusión 235 - 237° λ_{\max} 283 m μ ; E 1% = 580. (alfa)_D = + 111,5° (dioxano).
20. 25.
- Para la oxidación el producto bruto es disuelto en 100 ml de piridina y mezclado bajo enfriamiento con hielo con una solución de 10 g de anhídrido crómico en 100 ml de piridina. Después de haber estado en reposo durante 24 horas es vertida la mezcla reaccional en agua; el precipitado es
- 30.

255518



filtrado por aspiración, repetidas veces hervido con acetona, y el extracto acetónico es concentrado. Del residuo se cristaliza el acetato de 6-fluo-6-dehidro-cortisona descrito en el ejemplo 1 b) (V, R = acetilo).

5. Mediante saponificación con hidrógenocarbonato sódico bajo las condiciones usuales se obtiene la 6-fluo-6-dehidro-cortisona (V, R = H). Punto de fusión 215 - 217°; $(\alpha)_D + 186,6^\circ$ (dioxano); λ_{\max} 280 μ , E 1% 660.
- c) Disociación de agua de III (11-beta-OH, R = acetilo).
10. 29 g de 21-acetato de 6-fluo-6-dehidro-cortisol son disueltos en 290 ml de piridina, mezclados con 4,2 ml de cloruro de tionilo y calentados durante 30 minutos a 100°. Después de ello la mezcla reaccional es vertida en agua, el precipitado es filtrado por aspiración, lavado, secado y
15. el 21-acetato de 6-fluo-4,6,9(11)-pregnatrien-17-alfa,21-diol-3,20-diona, descrito en el ejemplo 1 c) (VII, R = acetilo), es recristalizado de éster acético.
3. a) De modo análogo al ejemplo 1 a) puede ser preparada a base de 6-fluo-1,6-bis-dehidro-substancia-S- de Reichstein (II, R = H), la 6-fluo-6-dehidro-11-epi-prednisolona (IV, 11-alfa-OH, R = H).
20. b) De modo análogo al ejemplo 1b) se puede obtener partiendo de 6-fluo-6-dehidro-11-epi-prednisolona (IV, 11-alfa-OH, R = H) el acetato de 6-fluo-6-dehidro-prednisona (VI, R = acetilo). Punto de fusión 240 - 242°; $(\alpha)_D + 156^\circ$ (dioxano); λ_{\max} 224, 255 y 293 μ ; E 1% 265, 288, 278.
25. Mediante saponificación de modo análogo al ejemplo 2 b) es obtenida la 6-fluo-6-dehidro-prednisona (VI, R = H). Punto de fusión 214 - 216°; $(\alpha)_D + 122,6^\circ$ (dioxano); λ_{\max} 224, 255, 293 μ ; E 1% 273, 296, 235.
- 30.



255518

5. c) De modo análogo al ejemplo 1 c) se puede obtener a base de 21-acetato de 6-fluo-6-dehidro-11-epi-prednisolona (IV, 11-beta-OH, R = acetilo) el 21-acetato de 6-fluo-1,4,6,9(11)-pregnatetraen-17-alfa,21-diol-3,20-diona. (VIII, R = acetilo).
10. d) De modo análogo al ejemplo 1 d), solo con un tiempo reaccional de 3 horas, es preparado a base de 21-acetato de 6-fluo-1,4,6,9(11)-pregnatetraen-17-alfa,21-diol-3,20-diona (VIII, R = acetilo), el 21-acetato de 6-fluo-9-alfa-bromo-6-dehidro-prednisolona (X, R = acetilo, Z = Br).
15. e) De modo análogo al ejemplo 1 e) se prepara a base de 21-acetato de 6-fluo-9-alfa-bromo-6-dehidro-prednisolona (X, R = acetilo, Z = Br) el 21-acetato de 6-fluo-9-beta,11-beta-oxido-1,4,6-pregnatrien-17-alfa,21-diol-3,20-diona (XII, R = acetilo).
20. f) De modo análogo al ejemplo 1 f) se prepara a base de 21-acetato de 6-fluo-9-beta,11-beta-oxido-1,4,6-pregnatrien-17-alfa,21-diol-3,20-diona (XII, R = acetilo) el 21-acetato de 6,9-alfa-difluo-6-dehidro-prednisolona (XIV, R = acetilo).
20. g) De modo análogo al ejemplo 1 g) se prepara a base de 21-acetato de 6,9-alfa-difluo-6-dehidro-prednisolona (XIV, R = acetilo) la 6,9-alfa-difluo-6-dehidro-prednisolona (XIV, R = H).
25. 4. a) De modo análogo al ejemplo 2 a) puede ser preparada, partiendo de 6-fluo-1,6-bis-dehidro-substancia-S-de Reichstein (II, R = H) la 6-fluo-6-dehidro-prednisolona (IV, 11-beta-OH, R = H).
30. b) De modo análogo al ejemplo 2 b) es obtenido a base de 6-fluo-6-dehidro-prednisolona (IV, 11-beta-OH, R = H) el acetato de 6-fluo-6-dehidro-prednisolona (VI, R = acetilo) descrito



255518

en el ejemplo 3 b).

5. c) De modo análogo al ejemplo 2 c) es preparado a base de 21-acetato de 6-fluo-6-dehidro-prednisolona (IV, 11-beta-OH, R = acetilo) el 21-acetato de 6-fluo-1,4,6,9(11)-pregnate-traen-17-alfa,21-diol-3,20-diona (VIII, R = acetilo) descrito en el ejemplo 3 c).

5. a) 1,2-deshidrogenación de V (R = acetilo)

10. 5 g de 21-acetato de 6-fluo-6-dehidro-cortisona son hervidos en 250 ml de butanol terciario con 3 g de dióxido de selenio y 2,5 cc de ácido acético durante 48 horas bajo reflujo. El selenio precipitado es separado por filtración la mezcla reaccional es concentrada y el 21-acetato de 6-flu-6-dehidro-prednisona es obtenido en varias fracciones cristalinas. Después de filtración a través de gel de sílice funde el producto puro a 240 - 242°; (alfa)_D + 156° (dioxano);
15. λ_{max} 255, 293 milimicras; E 1: 288, 278.

b) 1,2-desnhidrogenación de III (R = acetilo)

20. 1 g de 21-acetato de 6-fluo-6-dehidro-cortisona es hervido bajo reflujo con 0,75 g de dicloro-dician-p-quincena en 12 ml de dioxano durante 5 horas. La mezcla reaccional es diluída con agua, extraída a fondo con cloroformo, el extracto es lavado con solución de hidróxido sódico diluído y agua, secado y concentrado. Del residuo se obtiene después de la recristalización 21-acetato de 6-fluo-dehidro-prednisona
25. pura (IV, R = acetilo).

De modo análogo al ejemplo 5 a) o b) o 1 h) se puede preparar:

30. c) a base de 21-acetato de 6-fluo-6-dehidro-S- de Reichstein (I, R = acetilo), el 21-acetato de 6-fluo-1,6-bis-dehidro-S- de Reichstein (II, R = acetilo);
d) a base de 21-acetato de 6-fluo-6-dehidrocortisol (III, 11-

255518



-beta-OH, R = acetilo), el 21-acetato de 6-fluoro-6-dehidro-prednisolona (IV, 11-beta-OH, R = acetilo). Punto de fusión 230 - 232°; $(\alpha)_D = + 28,0^\circ$ (dioxano); λ_{max} 225, 256, 297 m μ ; E 1% = 268, 256, 268.

5. e) a base de 21-acetato de 6,9-alfa-difluoro-6-dehidro-cortisona (XV, R = acetilo) el 21-acetato de 6,9-alfa-difluoro-6-dehidro-prednisona (XVI, R = acetilo).

10. Además se puede transponer todos los compuestos descritos en los ejemplos anteriores que están saturados en posición 1,2 en los correspondientes compuestos insaturados en posición 1,2. La deshidrogenación puede ser llevada a cabo en cualquier fase reaccional.

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, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

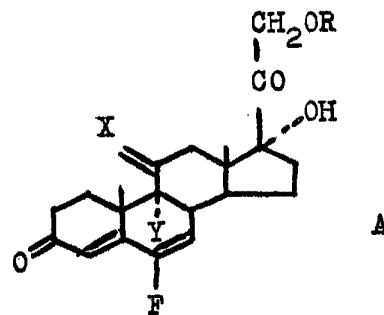


255518

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad alemana nº M 40 395 IVb/12 o del 4 de Febrero de 1959:

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de esteroides que contienen flúor, insaturados, caracterizado porque se transforma un 4,6-pregnadien-3-ceto-esteroide que contiene flúor de fórmula general A



en la que R = H, o acilo,
 X = H,H o H,OH
 (alfa o beta) u
 = O e
 Y = H, F, Cl o Br

- 10. de modo de por sí conocido mediante tratamiento con medios de dehidrogenación-1,2 químicos o con microorganismos que producen efecto de 1,2-deshidrogenación, en el correspondiente 1,4,6-pregnatrienderivado.

- 15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se introduce, antes o después de la 1,2-deshidrogenación en un compuesto de fórmula A en la que X = H,H según procedimientos de por sí conocidos químicos o microbiológicos, un grupo hidroxilo en posición 11 y porque se transforma este, eventualmente en cualquier fase reaccional, mediante tratamiento con un oxidante suave, en un grupo ceto.

- 20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se convierte antes o después de la 1,2-deshi-

255518



drogenación un compuesto de fórmula A en la que X = H, OH e Y = Br o Cl, mediante tratamiento con medios alcalinos en el 9-beta,11-beta-oxido-esteroide respectivo y porque se transforma este último mediante transposición con ácido fluorhídrico en el perteneciente 9-alfa-fluor-11-beta-hidroxi-esteroide.

5. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma, antes o después de la 1,2-deshidrogenación, en un compuesto de fórmula A en la que R = H el grupo 21-hidroxilo, mediante tratamiento con un medio de acilación, en un grupo de 21-éster.

10. 5. Procedimiento para la preparación de esteroides que contienen flúor insaturados.

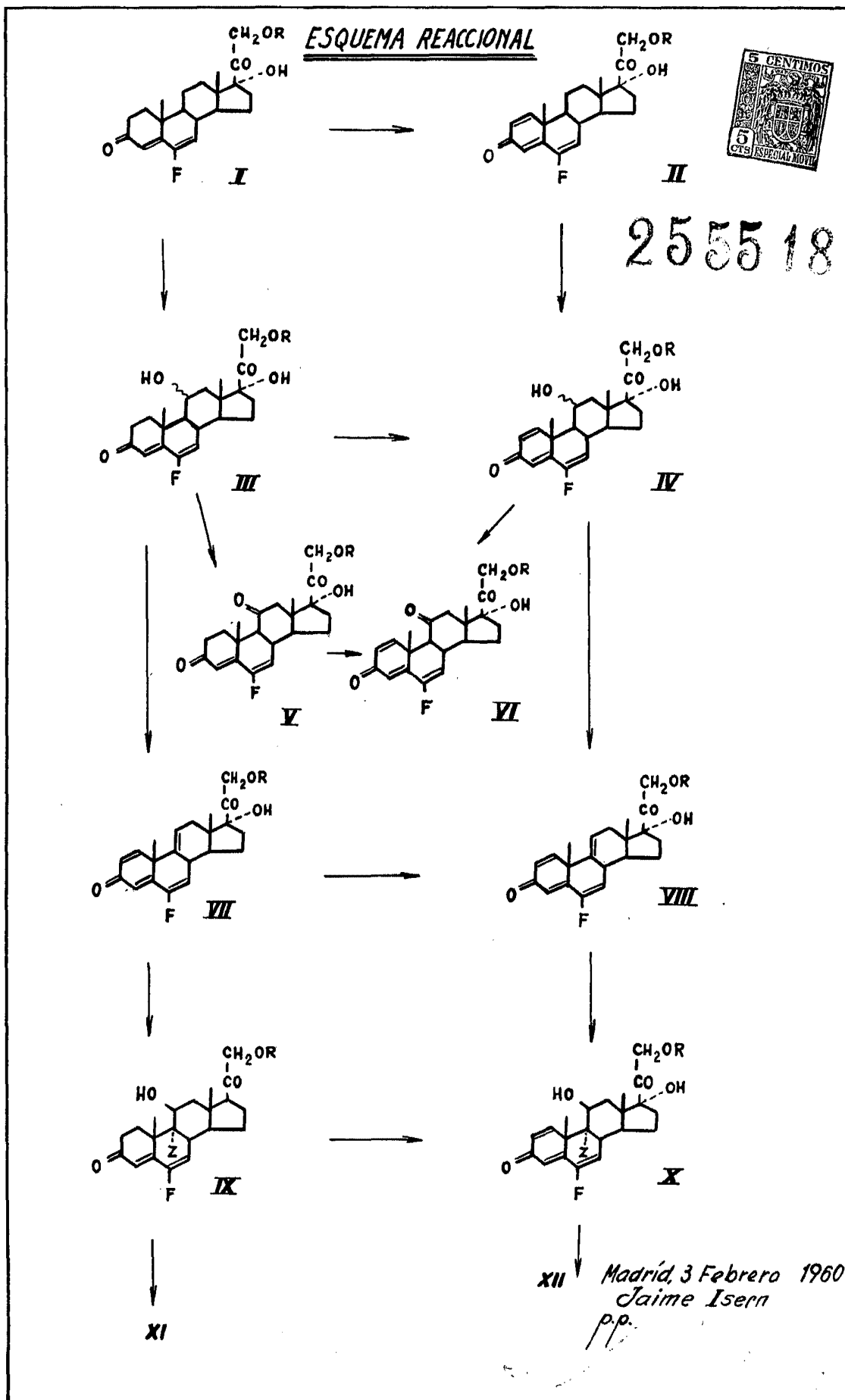
Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de dos láminas de dibujos.

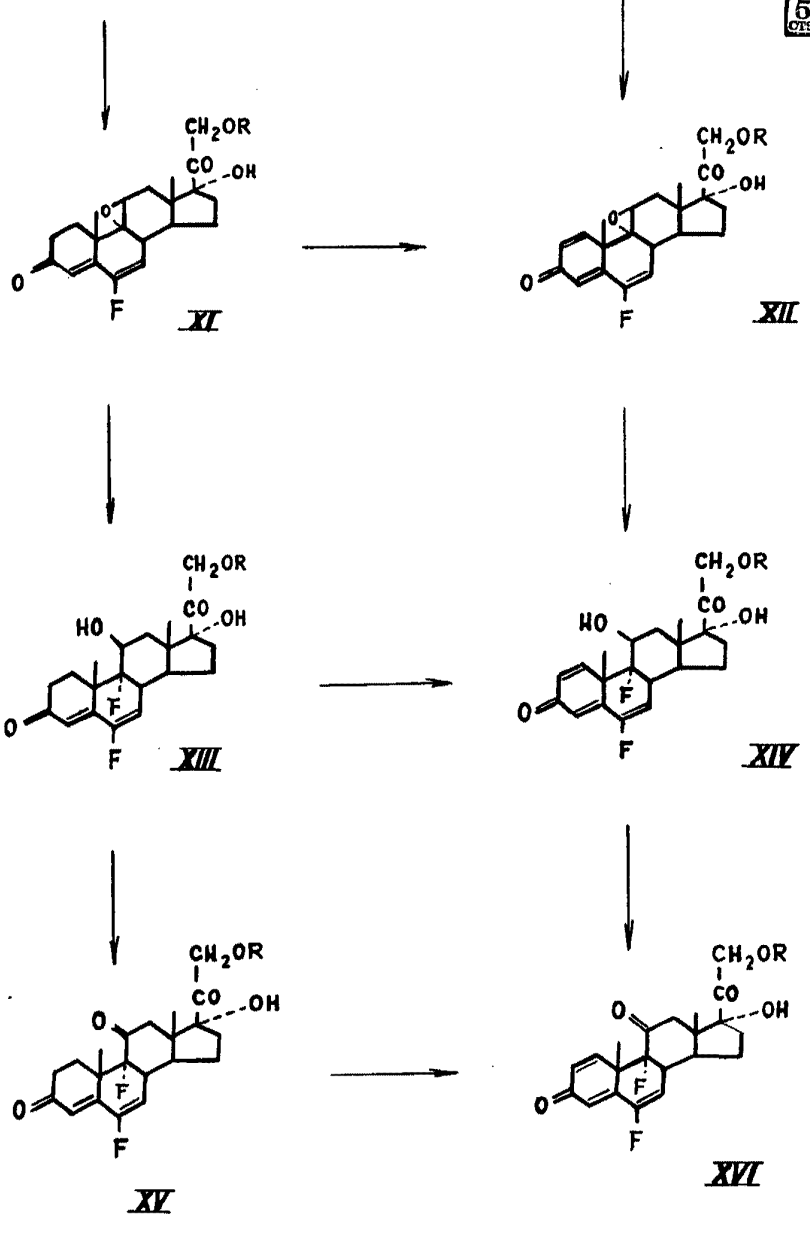
15. Madrid, a 3 de Febrero de 1960.

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

P. a. JAIMÉ ISERN MICALLES
P. P.

tr: jpt
R/rm.





R = H ó acilo
Z = Cl ó Br

Madrid, 3 Febrero 1960
Jaime Isern
p.p.