

376409



CASE 1906 586

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLAS. <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 21-ENANTATO DE 9ALFA-FLUOR-16-FLUORMETILEN-PREDNISOLONA", a favor de la firma alemana MERCK-ANLAGEN-GESELLSCHAFT mbH., residente en 6100 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250 (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Se ha encontrado que el 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona (I) hasta ahora desconocido actúa antiproliferativamente unas 4,5 veces con más intensidad que el 21-acetato de fluprednilideno, preparado conocido del mercado (ensayo de cola de ratón; metódica de ensayo compárese Arzneimittelforschung, tomo 18, página 19 y siguientes (1968).
5. Por otra parte, I muestra solamente en forma escasa algunas acciones secundarias indeseadas en esta conexión. Así, I actúa por ejemplo una 2,4 veces más débilmente en forma gliconeogénica y unas 2,2 veces más débilmente en inhibición de
10. peso de las cápsulas suprarrenales que el 21-acetato de flu-



376409

prednilideno (metódica de ensayo compárese Arzneimittelforschung, tomo 18, página 15 y siguientes (1968). Por ello, I es apropiado en forma particular como medicamento utilizable de preferencia tópicamente (local), por ejemplo para tratamiento de enfermedades de la piel (por ejemplo Psoriasis).

- 5.
- El objeto de la invención es el compuesto I así como un procedimiento para su preparación, que consiste en que se esterifica o bien transesterifica 9alfa-fluor-16-fluormetileno-prednisolona o bien un 21-éster inferior de la misma con ácido enántico o un derivado reactivo de este ácido o se trata en un disolvente exento de agua 21-enantato de 9alfa-fluor-11beta,21-dihidroxi-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-fluormetil-1,4-pregnadien-3,20-diona con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico o se trata 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetileno-hidrocortisona con agentes químicos o microbiológicos, deshidrogenantes en posición 1(2) o se hace reaccionar 21-enantato de 9beta,11beta-epoxi-16-fluormetileno-17alfa,21-dihidroxi-1,4-pregnadieno-,3,20-diona o bien 21-enantato de 9beta,11beta,-16alfa,17alfa-diepoxi-16beta-fluormetil-21-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con ácido fluorhídrico o se hace reaccionar en solución alcalina 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-1,4-pregnadien-3,20-diona con yodo y a continuación con una sal de ácido enántico o bien se trata una 21-enantato de 2-halo-9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidrocortisona o bien una 2,4-di-halo-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-21-enantoiloxipregnan-3,20-diona (Halo = Cl o Br) con
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



376409

agentes deshidrohalogenantes.

- Si se utiliza como agentes de esterificación para la esterificación de la 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona, el ácido enántico libre, se trabaja convenientemente en un disolvente orgánico inerte como benceno o tolueno, así como eventualmente en presencia de un catalizador ácido, como ácido p-toluensulfónico o trifluoruro de boro. Además es ventajoso eliminar el agua originada en la reacción mediante destilación azeotrópica.
- 5.
10. Para la esterificación puede utilizarse convenientemente asimismo derivados reactivos del ácido enántico, por ejemplo cloruro de ácido enántico, bromuro de ácido enántico, o anhídrido de ácido enántico, de preferencia en presencia de una base, por ejemplo lejía de sosa diluida, piridina o trietilamina, que puede utilizarse simultáneamente como disolvente.
15. Sin embargo también es posible adicionar un disolvente inerte adicional, como benceno o tolueno. La esterificación se realiza en general a temperatura ambiente acelerándose bajo calentamiento. Para la esterificación pueden entrar en consideración temperaturas reaccionales en la zona entre unos 0 y 120°, de preferencia entre 20 y 80°. Los tiempos reaccionales oscilan entre aproximadamente 1 hora y 7 días, según la temperatura.
- 20.
25. La esterificación puede efectuarse asimismo con ayuda de métodos de transesterificación. Así puede hacerse reaccionar por una parte 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona con



376409

- un gran exceso de un éster inferior del ácido enántico, por ejemplo enantato metílico o enantato etílico, o por otra parte 21-acetato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona u otro 21-éster inferior de la 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona con un gran exceso de ácido enántico en presencia de un catalizador apropiado. La última variante del procedimiento es ventajosa ya que el 21-acetato precipita directamente en la 21-acetoxilación usual de 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidróxi-16-fluormetilen-1,4-pregnadien-3,20-diona y de esta forma puede transformarse directamente sin previa saponificación al 21-alcohol libre en el enantato (I) deseado. Puede utilizarse como disolvente el agente de transesterificación (el éster inferior del ácido enántico o bien este mismo), pero también puede trabajarse en presencia de un disolvente inerte adicional. El punto de ebullición de este disolvente se encuentra convenientemente por encima del alcohol de base para el éster de ácido enántico utilizado (o bien más elevado que el del ácido acético). También es ventajosa la utilización de un disolvente que forme una mezcla que hierve azeotrópicamente con este alcohol (o bien con ácido acético); el alcohol alifático inferior originado en la transesterificación (o bien el ácido acético originado) se destila en esta forma de trabajo de la mezcla reaccional, por lo que el equilibrio se desplaza a favor del éster I deseado. Los disolventes son utilizables por tanto sobre todo hidrocarburos, como benceno, tolueno, xileno; como catalizadores para la transesterificación son apropiadas dosis escasas de bases o bien de sales que reaccionan básicamente, por ejemplo enantato potásico, o



376409

ácidos, como ácido p-toluensulfónico. La transesterificación se efectúa ya a temperatura ambiente, pero se trabaja prácticamente mejor bajo calentamiento, convenientemente a temperatura de ebullición bajo destilación constante.

5. El éster es también obtenible mediante desdoblamiento del compuesto 16alfa,17alfa-epoxi-16beta-fluormetílico correspondiente con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico o, de preferencia ácido bromhídrico en un disolvente inerte. Como disolventes inertes pueden entrar en consideración, por ejemplo, benceno, tolueno, éteres, tetrahidrofurano, dioxano, acetona, cloroformo, tetracloruro de carbono, ácido acético glacial o sus mezclas. Se alcanzan rendimientos elevados cuando la reacción se realiza en una mezcla de éter dietílico y dioxano. Las temperaturas reaccionales pueden encontrarse de preferencia entre aproximadamente -10°C y, de preferencia, en punto de ebullición del disolvente. Los tiempos reaccionales necesarios oscilan entre 1 y 20 horas, según la temperatura a la cual se realice la reacción.
- 10.
- 15.

20. El compuesto I es además obtenible mediante deshidrogenación química o microbiológica de 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidro cortisona en posición 1(2). Como deshidrogenante químico es en especial apropiada la 2,3-dicloro-5,6-dician-benzoquinona, que se utiliza convenientemente en presencia de un disolvente, como etanol, butanol, tercibutanol, éster metílico del ácido tercibutilacético, acetato metílico, acetato etílico, tetrahidrofurano, dioxano, áci-
- 25.

376409



do acético, benceno, acetona. Es ventajoso mezclar a la mezcla reaccional una dosis escasa de nitrobenceno. Los tiempos reaccionales se encuentran en general entre 5 y 48 horas, cuando la reacción se realiza a la temperatura de ebullición del disolvente.

5.

Para la introducción microbiológica del enlace doble en posición 1(2) son apropiados en especial microorganismos, que pertenecen a la especie siguientes: Acetobacter, Aerobacter, Alcaligenes, Alternaria, Arthrobacter, Azotobacter, Azotomonas. Bacillus (en especial Bacillus Cyclooxydans y Bacillus sphaericus), Calonectria (en especial Calonectria decora), Colletotrichum, Corynebacterium, Cucurbitaria, Cyllindrocarpon (en especial Cyllindrocarpon radiccicola), Didymella (en especial Didymella lycopersici). Erysipelothrix, Fusarium, Gliocladium, Helminthosporium, Leptosporium, Listeria, Micromonospora, Mycobacterium (en especial Mycobacterium lacticola y Mycobacterium smegmatis), Nocardia, Ophiobolus, Protaminobacter, Pseudomonas, Pycnodothia, Septomyxa (en especial Septomyxa affinis), Serratia, Stereum, Streptomyces (en especial Streptomyces lavendulas), Trichothecium, Vermicularia. La fermentación precisa aproximadamente de 4 a 24 horas, según el microorganismo que se utilice. En especial son ventajosos los cultivos de Bacillus sphaericus var. fusiformis y Corynebacterium simplex.

10.

15.

20.

25.

Además para la preparación del éster I, puede hacerse reaccionar 21-enantato de 9beta,11beta-epoxi-16-fluormctilen-



376409

- 17alfa-21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona o bien 21-enantato de 9beta,11beta;16alfa,17alfa-diepoxi-16beta-fluormetilen-21-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con ácido fluorhídrico. Se utiliza ácido fluorhídrico de aproximadamente 60-100% sin
5. o con adición de un disolvente inerte, como cloruro metilénico, cloroformo o tetrahidrofurano a temperaturas entre aproximadamente -50 y 0°, con lo cual los tiempos reaccionales se requieren entre unos 15 minutos y 6 horas. Es en especial ventajosa la reacción con ácido fluorhídrico acuoso al 70% a
10. aproximadamente de -20 a -15°. Bajo estas condiciones se desdobra el anillo 9beta,11beta-epoxídrico bajo formación de la fluorhidrina, el anillo 16alfa,17alfa-epoxídrico en cambio bajo formación del sistema 16-fluormetilen-17alfa-hidroxi.

- Además el éster I es obtenible mediante reacción de
15. la 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-1,4-pregnadien-3,20-diona con yodo en solución alcalina para formar el derivado de 21-yodo y a continuación reacción del mismo con una sal de ácido enántico. Convenientemente el yodo elemental se adiciona a una solución del esteroide de partida, por ejemplo en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol,
20. y la solución reaccional se trata a continuación en forma de gotas con solución de hidróxido sódico acuosa o con óxido cálcico sólido. El compuesto de 21-yodo así obtenido se hace reaccionar luego con sal de ácido enántico, de preferencia una sal alcalina de este ácido, en especial enantato lítico
25. o potásico, convenientemente en acetona hirviente.

376409



5. Por último, el compuesto I puede prepararse mediante escisión de 1 o bien 2 moles de hidrácido (de preferencia ácido bromhídrico) a partir de 21-enantato de 2-cloro- o bien 2-bromo-9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidrocertisona o bien 2,4-dicloro- o bien 2,4-dibromo-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-21-enantoliloxi-pregnan-3,20-diona, con lo cual se constituyen en la molécula de esteroide enlaces dobles en posición 1(2) o bien en posición 1(2) y 4(5). La dehidrohalogenación (de preferencia dehidrobromación) se efectúa convenientemente mediante reacción con bases, por
10. ejemplo con collidina, dimetilanilina, piridina o con sales líticas (por ejemplo Li_2CO_3 , LiCl , LiBr) y/o CaCO_3 en dimetilformamida o dimetilacetamida, ventajosamente a temperaturas entre 0 y 150° , en especial entre 60 y 120° .
15. El compuesto I puede utilizarse en mezcla con vehículos de medicamento en la medicina humana o veterinaria, sólidos, líquidos y/o semisólidos. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación parentérica, entérica o en especial tópica y que no entran en reacción
20. con I, como por ejemplo el agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidones, estearato magnésico, talco, vaselinas, colessterina. Para la aplicación parentérica se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas, así como suspensiones o emulsiones. Para la aplicación entérica son además apropiados las tabletas, grageas, jarabes, zumos y supositorios, para la utilización tópica unguen
- 25.

376409

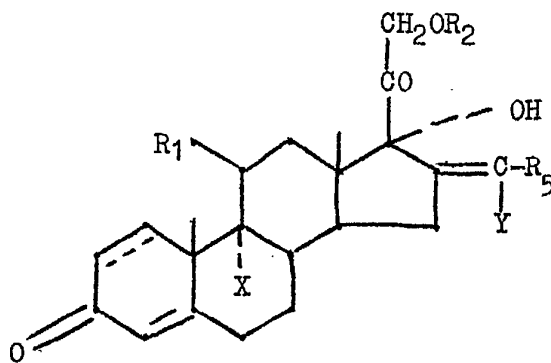


5. tos, cremas, lociones, tinturas, aerosoles o polvos. Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse eventualmente o tratarse con materias auxiliares, como agentes de conservación, estabilizadores o humectantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, materias colorantes, gustativas y/o aromáticas.

10. El compuesto I se administra oralmente de preferencia en una dosificación de 0,3 a 6, en especial de 1 a 3 mg por unidad de dosificación. El contenido en I en las preparaciones para la aplicación tópicos oscila de preferencia entre 0,01 y 1, en especial entre 0,025 y 0,1% en peso.

En la patente estadounidense 3.065.239 se cita una clase de compuestos de la fórmula

15.



20.

en donde entre otros

25. R_1 puede significar asimismo OH,
 R_2 puede significar asimismo alcancilo inferior,
 R_5 puede significar asimismo H y
X e Y pueden significar asimismo halógeno.

376409



5. En esta patente se dice además que en los compuestos de la fórmula general anterior existen actividades antiinflamatorias, sin embargo ni se describe el compuesto I especial, que forma el objeto de la presente invención ni se describe su acción anti-proliferativa sobresaliente.

10. El compuesto especial 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona (I) era por tanto en el día de solicitud de la presente invención nuevo en el sentido de patentabilidad. En especial, el facultativo, tampoco podía prever en ninguna forma las propiedades extraordinariamente valiosas y avanzadas del nuevo compuesto.

EJEMPLO 1

15. 12,1 gramos de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona se disuelven en 120 cc de piridina absoluta, se trata con 4,85 gramos de cloruro de ácido enántico y se deja reposar durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla reaccional se introduce agitando en dos litros de agua helada, el precipitado se succiona, se lava con agua, se seca, y se cromatografía en 150 gramos de gel silíceo con cloroformo/acetona
20. (9:1). Las fracciones que contienen la sustancia buscada, se reúnen, se concentran y el residuo recristaliza en éter. Se obtiene 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona de punto de fusión 202-204°.



376409

EJEMPLO 2

- 10 gramos de 21-acetato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona se tratan con 40 cc de ácido enántico y 1 gramo de enantato potásico. La mezcla se calienta cuidadosamente a 12 milímetros, de forma que pasan en la destilación lentamente el ácido enántico y el ácido acético formado. Después de 5 horas se enfría, el residuo se fija en cloroformo y se lava consecutivamente con solución saturada de NH_4Cl , solución de NaHCO_3 y agua. Tras eliminar el cloroformo, cromatografía (gel silíceo, cloroformo/acetona 9:1) y cristalizado del residuo en éter se obtiene el 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona de punto de fusión 202-204°.

EJEMPLO 3

- 3 gramos de 21-enantato de 9alfa-fluor-11beta,21-dihidroxi-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-fluormetil-1,4-pregnadien-3,20-diona (obtenido mediante esterificación de 9alfa-fluor-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona en posición 21 con cloruro de ácido enántico, reacción con N-bromosuccinimida para formar el correspondiente 16beta-bromometil-16alfa,17alfa-epóxido y reacción con AgF en acetonitrilo) se disuelven en una mezcla de 100 cc de dioxano y 100 cc de éter. Tras hacer pasar 10 gramos de ácido bromhídrico se hierve durante 24 horas, se concentra y el residuo se cromatografía en gel silíceo. El 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona se eluye con benceno y seguidamente recristaliza en éter, Punto de fusión 202-204°.



376409

EJEMPLO 4

- Un cultivo de *Corynebacterium simplex* cultivado en forma usual en un fermentador de 10 litros se conserva a un pH de 6,8 mediante una adición de 3 gramos de 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidroocortisona (obtenible mediante esterificación de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidroocortisona en posición 21) en 100 cc de metanol. Tras 8 horas de agitación finaliza la reacción. La mezcla se extrae 5 veces con 2 litros cada vez del diclorometano. Los extractos reunidos se concentran, el residuo se trata con éter de petróleo, se deja reposar durante la noche, se succiona, se purifica cromatográficamente y se obtiene 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona de punto de fusión 202-204°.

EJEMPLO 5

15. 1 gramo de 21-enantato de 9beta,11beta;16alfa,17alfa-diepoxi-16beta-fluormetil-21-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (obtenible mediante esterificación de 9beta,11beta-epoxi-16-metilen-17alfa,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con cloruro de ácido enántico en posición 21, reacción con N-bromosuccinimida para formar el correspondiente 16beta-bromometil-16alfa,17alfa-epoxido y reacción con AgF en acetonitrilo) se introducen en forma de porciones bajo agitación a -15° y en el término de 15 minutos en 3 cc de ácido fluorhídrico al 70%.
20. La mezcla se agita todavía durante 2 horas de -15 a -20°, luego se introduce agitando en una mezcla de 7 gramos de carbonato potásico, 50 cc de agua y 50 gramos de hielo. El 21-enan-
- 25.



376409

tato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona obtenido se succiona, se lava con agua, se seca y se recrystaliza en éter. Punto de fusión 202-204°.

EJEMPLO 6

5. 0,6 gramos de 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-1,4-pregnadien-3,20-diona (obtenible mediante reaccion de 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona con N-bromosuccinimida para formar el 16beta-bromometil-16alfa,17alfa-epoxido y reaccion con AgF
10. en acetonitrilo) se suspende en una mezcla de 8 cc de tetrahidrofurano y 6 cc de metanol. Bajo agitacion se adiciona en forma de porciones 870 mg de óxido de calcio y 870 mg de yodo. Se agita todavia durante 1 hora y luego se introduce en una mezcla de 200 cc de agua, 100 gramos de hielo y 3 cc de ácido acético. El precipitado se lava con agua, se seca a temperatura ambiente y se disuelve en 50 cc de acetona. Tras adicion de 5 gramos de enantato potásico se hierve bajo agitacion la mezcla durante 48 horas, y luego se concentra. Se adiciona agua y cloroformo, se elabora y obtiene tras purificacion cromatografica, 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona de punto de fusión 202-204° (en éter).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 7

25. 1 gramo de 21-enantato de 9alfa-fluor-11beta,21-dihidroxi-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-fluormetil-1,4-pregnadien-3,20-diona se suspenden en 5 cc de ácido acético y se trata

376409



- con 1 cc de una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético. Se deja reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se vierte en agua, se succiona y el precipitado se cromatografía en gel silíceo. El 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona se eluye con benceno. Punto de fusión 202-204° (en éter).
- 5.

EJEMPLO 8

- 2 gramos de 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidrocortisona y 1,8 gramos de 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona se hierven durante 12 horas en 20 cc de benceno exento de agua. Se enfría, se filtra y lo filtrado se vierte en 200 cc de solución de hidróxido sódico acuosa al 2%. se extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se obtiene 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona, punto de fusión 202-204° (en éter).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 9

- 1 gramo de 21-enantato de 9beta,11beta-epoxi-16-fluormetilen-17alfa,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona (obtenible mediante tratamiento de 11-p-toluensulfonato de 16-fluormetilen-prednisolona con acetato sódico/ácido acético, adición de HOBr en la 16-fluormetilen-1,4,9(11)-pregnatrien-17alfa, 21-diol-3,20-diona obtenida, dehidrobromación de la bromhidrina con acetato potásico y esterificación en posición 21) se disuelve en 10 cc de cloroformo exento de agua y a -60° se
- 20.
- 25.

376409



5. adiciona una mezcla de 3 cc de tetrahidrofurano, 2 gramos de ácido fluorhídrico y 1 cc de cloruro metilénico. Se deja reposar durante 4 horas a -30° , luego se vierte en solución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo, el extracto se concentra y se obtiene 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisona, punto de fusión $202-204^{\circ}$ (en éter).

EJEMPLO 10

10. 300 mg de 21-enantato de 2-bromo-9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidrocortisona (obtenible mediante reacción de 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidrocortisona con bromo en cloroformo/ácido acético) se disuelven en 3 cc de dimetilformamida y se trata bajo nitrógeno con 53 mg de bromuro sódico. Se deja reposar durante 1 hora a 25° , se adiciona 0,66 cc de dimetilanilina y se calienta durante 2 horas a 135° . La mezcla se enfría, se adiciona en forma de gotas a ácido clorhídrico diluido y el 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisona obtenido se filtra, se lava, se seca y recristaliza en éter, punto de fusión $202-204^{\circ}$.
- 15.

EJEMPLO 11

20. Análogamente al Ejemplo 10 se obtiene a partir de 2,4-dibromo-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-21-enantiloxi-pregnan-3,20-diona (obtenible mediante reacción de 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-21-enantiloxi-pregnan-3,20-diona con bromo en cloroformo/ácido acético) con bromuro sódico/dimetilanilina/dimetilformamida, el
- 25.

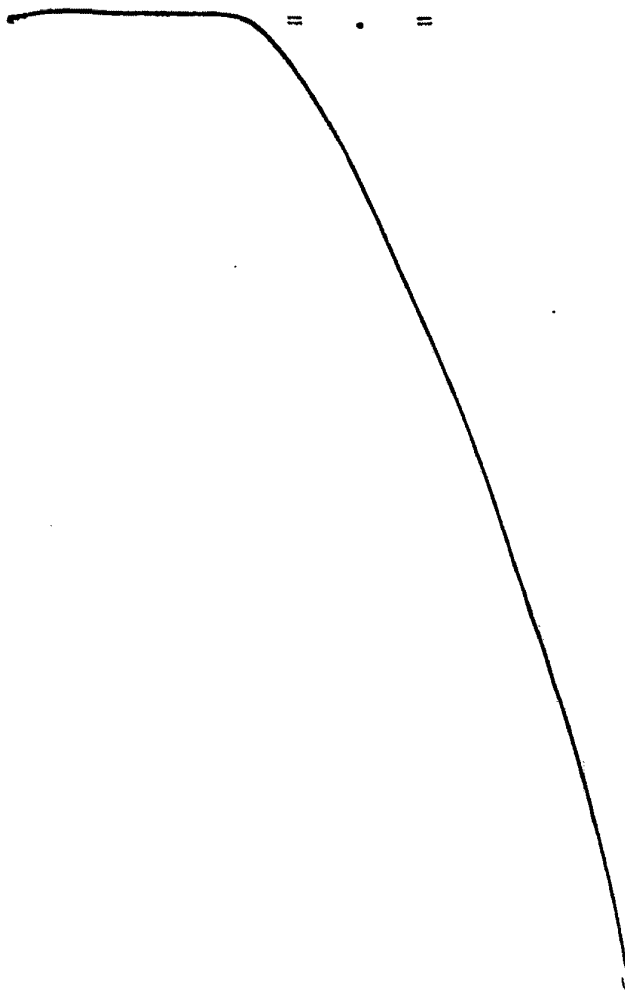
376409



21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona, punto de fusión 202-204° (en éter).

EJEMPLO 12

5. 577 mg de 21-enantato de 2-bromo-9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidrocortisona y 128 mg de cloruro lítico se calientan a 100° durante 2 horas bajo nitrógeno en 5 cc de dimetilacetamida. Se deslíe con agua, se enfría, se succiona, el producto bruto se purifica cromatográficamente y se obtiene 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona, punto de fusión 202-204° (en éter).
- 10.



376409



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente alemana nº P 19 06 586.2 del 11 de febrero de 1.969.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona, caracterizado porque se esterifica o bien transesterifica 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona o bien un 21-éster inferior de la misma con ácido enántico o un derivado reactivo de este ácido
10. o se trata en un disolvente exento de agua 21-enantato de 9alfa-fluor-11beta,21-dihidroxi-16alfa,17alfa-epoxi-16beta-fluormetil-1,4-pregnadien-3,20-diona con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico o se trata 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidrocortisona con agentes químicos o microbiológicos, deshidrogenantes en posición 1(2) o se hace reaccionar 21-enantato de 9beta,11beta-epoxi-16-fluormetilen-17alfa,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona o bien 21-enantato de 9beta,11beta;16alfa,17alfa-diepxi-16beta-fluormetil-21-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona con ácido fluorhídrico o
- 20.



376409

se hace reaccionar 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-1,4-prognadien-3,20-diona con yodo en solución alcalina y a continuación con una sal del ácido enántico o

5. se trata un 21-enantato de 2-halo-9alfa-fluor-16-fluormetilen-hidroocortisona o bien una 2,4-di-halo-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-16-fluormetilen-21-enantoiloxi-pregnan-3,20-diona (Halo = Cl o Br) con agentes dehidrohalogenantes.

2.- Procedimiento para la preparación de 21-enantato de 9alfa-fluor-16-fluormetilen-prednisolona.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de dieciocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 FEB. 1970

p. a.

JAMÉ IZQUIERDA

P. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

mt.