

255211



255211

P - 18.619

379 n.

255211

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

«UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROIDES»

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de fluoruración y más particularmente un procedimiento nuevo de fluoruración de 9 α , 11 β -epoxi o de 5 α , 6 α -epoxiesteroideas por el ácido fluorhídrico a 9 α -fluoro 11 β -hidroxi o a 6 β -fluoro 5 α -hidroxiesteroideas.

Es sabido que Fried y Sabo, Am. Soc. 1954, 76, 1455 efectuaban la preparación de los 9 α -fluoro 11 β -hidroxiesteroideas por acción del ácido fluorhídrico en solución clorofórmica exenta de etanol. Este procedimiento inicial daba rendimientos del orden de 50 % y fué perfeccionado posteriormente por Hirschmann



238211

y col, Am. Soc., 1956, 78, 4957, que preconizaban la adición al me-
dio reaccional de una cierta cantidad de una base de Lewis y par-
ticularmente del tetrahidrofurano, para llegar a rendimientos de
65 a 75 %. Sin embargo, este procedimiento no era de un empleo ge-
5 neralizado, ya que la cantidad de compuesto básico que se añadía a
la solución tenía que estar comprendida entre ciertos límites. Así,
la relación molecular del ácido fluorhídrico al tetrahidrofurano
debía ser superior a 0,4, límite al cual la reacción no se efectua-
ba ya, incluso si el ácido fluorhídrico se empleaba en exceso con
10 relación al esteroide. Otro inconveniente de este procedimiento era
que había que operar a temperaturas muy bajas, comprendidas entre
-30 y -60°.

La invención evita estos inconvenientes y permite realizar
un procedimiento general de fluoruración.

15 El procedimiento de acuerdo con la invención para preparar
9 α -fluoro 11 β -hidroxi o 6 β -fluoro 5 α -hidroxiesteroides
consiste esencialmente en hacer actuar sobre los epoxiesteroides
correspondientes el ácido fluorhídrico anhidro en solución en dim-
tilformamida.

20 Se ha encontrado, en efecto, que la fluoruración efectuada
por el ácido fluorhídrico, disuelto en dimetilformamida, a tempe-
raturas comprendidas entre -10 y +10° era de un empleo general,
tanto en la serie del pregnano como en la del androstano, y permi-
tía la obtención de rendimientos muy elevados.

25 El nuevo procedimiento presenta la ventaja de que es de eje-
cución sencilla y fácil, debido a la solubilidad muy elevada de los
epoxiesteroides en la dimetilformamida y a la posibilidad de operar
a temperaturas poco alejadas de la temperatura ambiente, necesitan-

255211



do pocas frigorías. La fluoruración en las condiciones del procedimiento de la invención, presenta, además, la ventaja de que se impide la resinificación del producto de la reacción, lo cual permite aislar rápidamente los compuestos finales en estado puro.

5 Otras ventajas aparecerán a los especialistas en esta técnica.

Un modo ventajoso de ejecución del procedimiento de la invención consiste en emplear volúmenes iguales de dimetilformamida y ácido fluorhídrico anhidro licuado.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la aplicación del procedimiento anterior a algunos epoxiesteroideos, sin limitar en modo alguno la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

15 Ejemplo 1: Preparación de 9 α -fluoro, 11 β , 17 α -dihidroxi 16 α -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona.

A 15 cc. de dimetilformamida, se añaden, muy lentamente, a -10 $^{\circ}$, 15 cc. de ácido fluorhídrico anhidro licuado; después se introducen, con agitación, 5 gr. de 9 α , 11 β -epoxi 17 α -hidroxi 16 α -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona (p. de f. 253 $^{\circ}$).

20 El esteroide se disuelve dando una coloración rojiza. La mezcla reaccional se deja en reposo durante 15 horas entre 0 y -5 $^{\circ}$. Se vierte después en una mezcla de 750 gr. de agua y de hielo que contiene 75 gr. de bicarbonato sódico. Se aspira a la trompa, se lava con agua, se seca a 100 $^{\circ}$ y se recogen 5 gr. de producto bruto

25 constituido por el producto fluorado contaminado con un poco de producto inicial. La pérdida de materia esteroide no pasa de 5 %. Se recristaliza en el cloruro de metileno después de pasar por negro y se obtienen 3,72 gr. (rendimiento = 71 %) del producto buscado, puro e incoloro. P. de f. 285 $^{\circ}$ C. Las aguas madres,



2212

por destilación a sequedad y recogida en éter, permiten recuperar, después de secar, 0,89 gr. (18 %) de epóxido inicial que puede tratarse nuevamente de la misma manera.

5 Ejemplo 2: Preparación de 21-acetoxi 9 α -fluoro 11 β 17 α -dihidroxi 16 α -metil $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona (hexadecadrol).

Se mezcla, según el Ejemplo 1, 1,5 cc. de dimetilformamida y 1,5 cc. de ácido fluorhídrico anhidro y, después de disolución, se añaden 480 mg. de 9 β , 11 β -epoxi 17 α -hidroxi 21-acetoxi 16 α -metil $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona, preparada según E.P. Oliveto y col., Am. Soc. 1958, 80, 4431. El esteroide se disuelve en 15 minutos. Se agita la mezcla reaccional entre 0 y + 5 $^{\circ}$ durante 2 horas, se vierte en 75 cc. de agua que contenga en suspensión 7,5 gr. de bicarbonato sódico. Se aspira a la trompa, se lava, se seca a 100 $^{\circ}$ C. y se recogen 460 mg. de hexadecadrol bruto contaminado por un poco de producto inicial.

Una sola recristalización en el cloruro de metileno da el producto puro. P. de f. 170 $^{\circ}$ y 229 $^{\circ}$ C. Rendimiento, 370 mg.

20 Las aguas madres dan 62 mg. de producto inicial. El resto de la materia está constituido por la mezcla de los dos cuerpos poco alterados.

Ejemplo 3: Preparación de la 9 α -fluoro 11 β , 17 α , 21-trihidroxi $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona.

25 Se mezclan, de acuerdo con el Ejemplo 1, 1,5 cc. de dimetilformamida y 1,5 cc. de ácido fluorhídrico anhidro; se añaden a -5 $^{\circ}$, 500 mg. de 9 β , 11 β -epoxi 17 α , 21-dihidroxi $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno 3,20-diona, p. de f. 254 $^{\circ}$ C. El esteroide se disuelve solo lentamente. Al cabo de 3 horas, a -5 $^{\circ}$ C., se vierte en bicarbonato acuoso, se aspira a la trompa, se lava y se seca. Rendimiento: 490 mg., o sea, 93 % P. de f. 300 $^{\circ}$ C. El punto de fu-



258211

sión no cambia por recristalización en acetona. P. de f. alrededor de 300° C. $[\alpha]_D^{20} = + 90^\circ$ ($c = 0,5 \%$, dioxano). Las aguas madres contienen de todos modos una pequeña cantidad de producto inicial (epóxido).

5 Ejemplo 4: Preparación de 9 α -fluoro 3 β , 11 β , 17 β -trihidroxi 5 α -androstano.

Se mezclan, según el Ejemplo 1, 1,5 cc. de dimetilformamida y 1,5 cc. de ácido fluorhídrico anhidro; se añaden a 0°, agitando, 350 mg. de 9 β , 11 β -epoxi 3 β , 17 β -dihidroxi 5 α -androstano. El producto inicial se disuelve lentamente y el esteroide fluorado cristaliza incluso antes de que se haya terminado la disolución. Se deja en reposo durante 3 horas a 0°, se vierte en bicarbonato acuoso, se aspira a la trompa, se lava y se seca. Rendimiento: 260 mg.; p. de f. 237° C. de 9 α -fluoro 3 β , 11 β , 17 β -trihidroxi 5 α -androstano.

Después de recristalización en acetato de etilo y éter (1:1), este cuerpo nuevo funde a 244° C., $[\alpha]_D^{20} = + 14^\circ$ ($c = 0,5 \%$, dioxano).

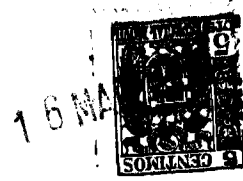
Análisis: $C_{19}H_{31}O_3F = 326,44$

20 Calculado: C % 69,9 H % 9,6 F % 5,8
Encontrado: 69,9 9,7 5,7

Ejemplo 5: Preparación de 9 α -fluoro 3 β , 17 β -diacetoxi 11 β -hidroxi 5 α -androstano.

25 Se mezclan, según el Ejemplo 1, 1,5 cc. de dimetilformamida y 1,5 cc. de ácido fluorhídrico anhidro, se añaden 330 mg. de 9 β , 11 β , epoxi-3 β , 17 β -diacetoxi 5 α -androstano. El esteroide es poco soluble. Se abandona durante 16 horas a 0°, se vierte en agua bicarbonatada, se aspira a la trompa, se lava y se seca obteniéndose 300 mg. de producto fluorado bruto.

30 El cuerpo puro, p. de f. 200° C. $[\alpha]_D^{20} = 11^\circ$ (cloroformo),



255211

se obtiene por cristalización en éter.

Análisis: $C_{23}H_{35}O_5F = 410,5$

Calculado: C % 67,3 H % 8,6 F % 4,6

Encontrado: 67,6 8,7 4,8

5 Ejemplo 6: Preparación de 3,20-bis-etileno cetal de 6 β -fluoro 5 α , 17 α -dihidroxipregnano 3,11,20-triona

Se mezclan, según el Ejemplo 1, 2,5 cc. de dimetilformamida y 2,5 cc. de ácido fluorhídrico anhidro, se añaden 500 mg. de 3,20-bis etileno cetal 5 α ,6 α -epoxi 17 α -hidroxipregnano 10 3,11,20-triona, p. de f. 281 $^{\circ}$ C. / $\alpha_D^{20} = -24^{\circ}$ y se abandona la mezcla reaccional durante 3 horas y media a -5 $^{\circ}$ C. El epóxido se disuelve lentamente al mismo tiempo que cristaliza el derivado fluorado.

Se vierte en agua bicarbonatada, se aspira a la trompa, se 15 lava, se seca y se obtiene el 3,20-bis-etilenocetal de 6 β -fluoro 5 α , 17 α -dihidroxi pregnano 3,11,20-triona bruta, p. de f. 242-244 $^{\circ}$ C.

El cuerpo puro, p. de f. 251-252 $^{\circ}$ C., / $\alpha_D^{20} = -10^{\circ}$ (cloro- 20 etilo-éter (1:1).

Análisis: $C_{25}H_{37}O_7F = 468,55$

Calculado: F % 4,0

Encontrado: 4,0

A pesar de la sensibilidad del dietilenocetal frente a los 25 ácidos, el rendimiento es del orden de 50 %.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 22 de Enero de 1959, bajo el Núm. PV. 784.722, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



↓ NOTA

40211

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1º. - Un procedimiento de preparación de 9 α -fluoro 11 β -hidroxi o de 6 β -fluoro 5 α -hidroxiesteroides por reacción del ácido fluorhídrico anhidro con los 9 β , 11 β -epoxi o los 5 α , 6 α -epoxi esteroides correspondientes caracterizado por-
10 que se emplea ácido fluorhídrico en solución en la dimetilformamida.

 2º. - Un procedimiento como se indica arriba, estando constituida la solución del ácido fluorhídrico en la dimetilformamida por partes iguales en volumen de los dos.

 3º. - Un procedimiento de preparación de esteroides.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

 Esta Memoria consta de siete hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 1 MAR 1951

P. A.

Alberto de Elzabur
Por el autor