

Case 59.956



FEB. 1965

309455

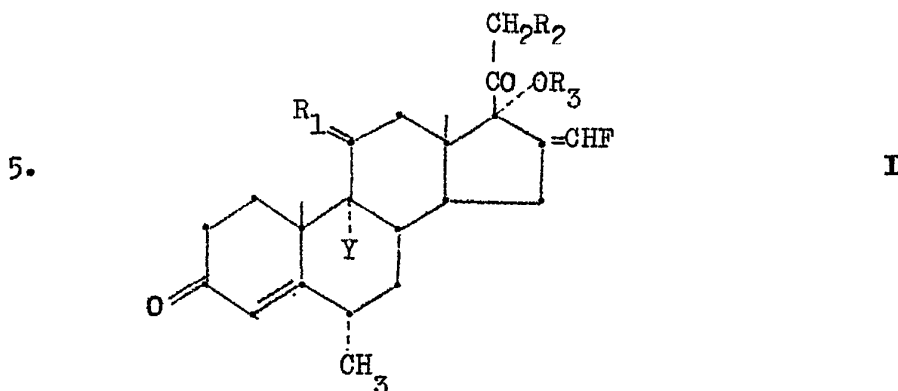
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6 ALFA-METIL-16-FLUOROMETILEN-ESTEROIDES", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, residente en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que los 6 alfa-metil-16-fluoro-metilen-esteroides de la fórmula general I



10. en que



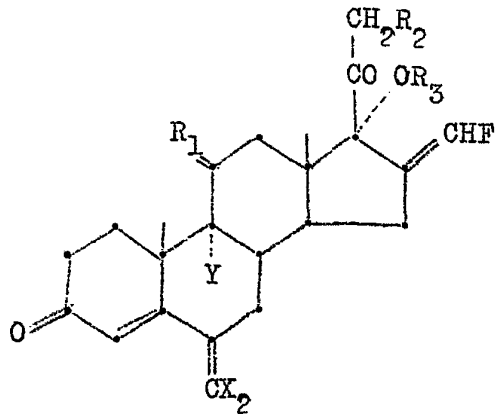
R<sub>1</sub> significa H, H; alfaH, betaOH o =O,  
 R<sub>2</sub> significa H, OH u O-acilo,  
 R<sub>3</sub> significa H o acilo e  
 Y significa H o F,

5. así como sus derivados 1-, 6- y 1,6-dehidro, poseen valiosas propiedades farmacológicas.

Los compuestos de la serie progesterónica manifiestan excelente acción gestátena y son particularmente aptos para la aplicación por vía oral. Los productos finales de la serie corticoide poseen muy buena acción corticoide. Así, la 6alfa-metil-16-fluorometilen-prednisolona despliega una acción 25 veces mayor que la de la prednisolona en la prueba del granuloma de la bolsa en las ratas.

Objeto de este invento es un procedimiento para preparar 6alfa-metil-16-fluorometilen-esteroides de la fórmula general I, así como sus derivados 1-, 6- y 1,6-dehidro, que consiste en hidrogenar catalíticamente un esteroide de la fórmula II

20.



II

25.



en que

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e Y tienen el significado ya expuesto y X significa cloro o bromo.

Según el invento, es asimismo posible esterificar

5. el producto final obtenido (en caso de que se parta de un compuesto de la fórmula II en que  $R_2$  signifique un grupo hidroxilo y/o  $R_3$  signifique hidrógeno) o saponificarlo (en caso de que se emplee como material de partida un compuesto de la fórmula II en que  $R_2$  signifique un grupo aciloxi y/o  $R_3$  signifique un grupo acilo) en posición 17 y/o 21, por métodos ya de sí usuales. Además, siempre que se desee, es posible introducir por tratamiento con agentes deshidrogenantes, una o respectivamente dos ligaduras dobles más en posición 1,2 y/o en posición 6,7.
10. La hidrogenación de un compuesto de la fórmula II se realiza en las condiciones usuales. Como catalizador se emplea con ventaja un catalizador de metal noble, como por ejemplo paladio o platino, en ocasiones sobre una substancia de soporte, como carbonato cálcico, carbón, carbonato de estroncio o sulfato de bario. La hidrogenación se realiza ventajosamente en solución. Como disolventes entran en consideración los que suelen emplearse para esta clase de hidrogenaciones, como por ejemplo el acetato de etilo, el dioxano, el metilglicol o los alcoholes como el metanol o el etanol. También ha
15. demostrado ser ventajoso actuar en presencia de un aceptor de
- 20.
- 25.



1965

protones. En concepto de aceptores de protones pueden utilizarse bases orgánicas, en particular aminas terciarias, como la trimetilamina, la trietilamina o la N-metilpiperidina. La reacción se efectúa ventajosamente con presión normal y a la temperatura ambiente.

El desarrollo sin complicaciones del procedimiento de este invento tampoco era previsible por los expertos. Como el material de partida contiene en la posición 16 un grupo fluorometileno, debía asumirse que en las condiciones de una hidrogenación catalítica el grupo 16-fluorometileno se convertiría en un grupo 16-fluorometilo; tanto más cuanto que en la literatura se describe la conversión de 16-metilen-17alfa-hidroxi o respectivamente -17alfa-aciloxi-esteroides en 16-metil-17alfa-hidroxi- o respectivamente -17alfa-aciloxi-esteroides mediante hidrogenación catalítica. Las condiciones de reacción que en ellas se indican corresponden a las condiciones de reacción utilizadas para el procedimiento aquí expuesto. En particular, se recurre allí también a los mismos catalizadores que en este procedimiento. Resultó por lo tanto sorprendente que en el procedimiento del invento no se ataque el grupo 16-fluorometileno. Fué además sorprendente que la hidrogenación no tenga que interrumpirse después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, sino que cesa por sí misma, sin que resulte atacado el grupo 16-fluorometileno. Este sorprendente curso de la reacción carece de analogía en el campo de los esteroides.



3. 1263

3 09455

Según el invento es posible introducir en los productos obtenidos una, o respectivamente dos, ligaduras dobles más en la posición 1,2 y/o la posición 6,7, por tratamiento con agentes deshidrogenantes.

5. La 1,2-deshidrogenación puede efectuarse por vía química o microbiológica.

En concepto de agente químico de deshidrogenación es apta particularmente la 2,3-dicloro-5,6-diziano-benzoquinona. Si se emplea 2,3-dicloro-5,6-diziano-benzoquinona es conveniente actuar en presencia de un disolvente con punto de ebullición de 30 a 150° aproximadamente. En calidad de disolventes son aptos, por ejemplo: el etanol, el butanol, el butanol terciario, el éster metílico de ácido tercibutilacético, el acetato de metilo, el dioxano, el ácido acético glacial, el benceno, el tetrahidrofurano, la acetona, etc. Es ventajoso agregar a la mezcla reaccional pequeñas cantidades de hidrobenceno. Los tiempos de reacción son de 5 a 48 horas, según el disolvente que se emplea y el material de partida a que se recurre. De conveniencia, la reacción se realiza a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

Para la 1,2-deshidrogenación microbiológica pueden emplearse todos los microorganismos usuales para ella.

La fermentación requiere alrededor de 4 a 24 horas, según el microorganismo empleado; por lo demás se desarrolla de la manera ya conocida por la literatura. Sumamente aptos son el *Bacillus sphaericus*, *Corynebacterium simplex* y

3 09455



5. el *Fusarium solani*. Una 6,7-deshidrogenación se realiza con cloranilo en presencia de un disolvente inerte, como benceno, tolueno, xileno, cloroformo, cloruro de metileno, acetona, metanol, etanol, butanol terciario, tetrahidrofurano o ácido acético glacial. De conveniencia, la reacción se efectúa en caliente, en ocasiones a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. El cloranilo se emplea por lo general en la proporción molar de 1:1, pero el exceso no es perjudicial.

10. Asimismo es posible acilar grupos OH libres en la posición 17 y/o la posición 21 de los productos finales. Como agentes de acilación son utilizables todos los ácidos, o sus derivados aptos para esterificación, que dan ésteros fisiológicamente compatibles. Por ejemplo, pueden emplearse los siguientes ácidos o sus derivados aptos para esterificación:

15. ácidos carboxílicos como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido valeriánico, el ácido isovaleriánico, el ácido trimetilacético, el ácido caprónico, el ácido enántico, el ácido caprílico, el ácido palmítico, el ácido undecilénico, el ácido benzoico, el ácido hexahidrobenczoico,

20. ácidos ciclopentil-, ciclohexil- o aril-acéticos y propiónicos, como el ácido fenilacético o el ácido fenilpropiónico, y asimismo ácidos halogencarboxílicos como el ácido cloroacético, ácidos etéreos o ácidos heterocíclicos como el ácido furancarboxílico-(2) o el ácido nicotínico. En ocasiones, para

25. la preparación de derivados solubles en agua se puede esterifi-

3 09455



- ficar también con ácidos dicarboxílicos, ácidos amino- o alquilamino-carboxílicos o ácido fosfórico o sulfúrico. De esta manera pueden prepararse, por ejemplo: oxalatos, succinatos, maleatos o las sales de adición de ácido de ésteres de ácido aminocarboxílico, como por ejemplo ésteres de ácido asparagínico o de ácido dietilaminocético. Derivados aptos para la esterificación son, además de los ácidos libres, por ejemplo sus haluros, anhídridos, derivados tiólicos y asimismo los cetonos. Para los métodos de transesterificación son aptos también los ésteres de alquilo inferior.

- Viceversa, pueden saponificarse los grupos estéricos existentes en posición 17 y/o posición 21, en cuyo caso se emplean por lo general soluciones de hidróxido potásico o sódico, de carbonato potásico o sódico o de bicarbonato potásico o sódico en agua, metanol, etanol o sus mezclas. Se puede actuar a la temperatura ambiente o con calor, de conveniencia excluyendo el oxígeno.

Conforme al invento pueden emplearse como material de partida, por ejemplo, los esteroides siguientes:

20. 6-dibromometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona,  
6-diclorometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona.  
6-dibromometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa, 21-diol



309455

- 3,20-diona y el 21-acetato de ésta,
- 6-dibromometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona y el 21-acetato de ésta,
- 6-dibromometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,11,20-triona y el 21 acetato de ésta
- 5. 6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona y el 21-acetato de ésta,
- 6-dibromometilen-9alfa-fluoro-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,11,20-triona y el 21-acetato de ésta,

10. Los compuestos de partida de la fórmula II pueden prepararse, por ejemplo, por el procedimiento descrito en "Tetrahedron", volumen 9, página 149 (1960). Para ello se parte ventajosamente, por ejemplo, de un éter 3-fenólico de una 16-fluorometilen-17alfa-hidroxi-progesterona. La preparación de esteroides del tipo de 16-fluorometilen-17alfa-hidroxi-progesterona está descrita, por ejemplo, en la patente belga 618.731.

20. Los esteroides obtenidos por el procedimiento de este invento pueden elaborarse, si conviene con ayuda de las materias auxiliares usuales, en todas las formas de confección farmacéutica, como comprimidos, píldoras, grageas, emulsiones, soluciones, soluciones inyectables o sprays, y tienen empleo como medicamentos.



1963

3 09455

E J E M P L O 1

- 16 g de 6-dibromometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona se disuelven en 1,6 litros de tetrahidrofurano y 8,9 cc de trietilamina y la solución se sacude con hidrógeno, a temperatura ambiente y en presencia de 32 g de un catalizador de paladio aplicado al 10% sobre óxido de magnesio. Se interrumpe la hidrogenación después de absorbiéndose tres moles de hidrógeno, se separa la solución del catalizador, filtrándola, y se la concentra. Se deja reposar el residuo durante 8 horas con 500 cc de ácido clorhídrico al 10%, se separa por succión la materia no disuelta, se la lava bien con agua y se la recristaliza en acetona. Se obtienen alrededor de 8 g de 6alfa-metil-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona, de punto de fusión 237-238°;  $\lambda_{max}$  241-242 milimicras;  $E_{1cm}^{1\%}$  417 (etanol).

El material de partida se obtiene como sigue:

- Se hierven durante 3 horas 30 g de 16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona con 500 cc de benceno, 30 cc de alcohol absoluto, 30 cc de éster etílico de ácido ortofórmico y 3 g de ácido p-toluensulfónico. Se trata la mezcla, una vez enfriada, con 30 cc de piridina y luego se la lava con agua y se la concentra. Se disuelve el residuo en 400 cc de colidina, se le trata con 80 g de tetrabromometano, se le deja reposar durante 8 horas a la temperatura ambiente y

3 09455



- a continuación se le calienta en baño de vapor durante 3 horas todavía, se enfría, se introduce por agitación en una mezcla de 4 litros de agua helada y 400 cc de ácido clorhídrico (D = 1,19) y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se lavan con agua y se concentran.
5. Recristalizando el residuo en metanol, se obtiene 6-dibromometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa-ol-3,20-diona, de punto de fusión 282°;  $(\alpha)_D^{20} + 158,3^\circ$  (en dioxano).

E J E M P L O 2

10. De manera análoga a la del ejemplo 1, se obtiene, a partir de 6-bromometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa, 21-diol-3,20-diona, la 6alfa-metil-16-fluorometilen-4-pregnen 17alfa, 21-diol-3,20-diona.

E J E M P L O 3

15. De manera análoga a la del ejemplo 1, se obtiene, a partir de 21-acetato de 6-dibromometilen-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa, 21-diol-3,20-diona, el 21-acetato de 6alfa-metil-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa, 21-diol-3,20-diona. Punto de fusión, 182-183°;  $(\alpha)_D^{20} + 56,7^\circ$  (dioxano);  $\lambda_{\max}$  241 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  400.



3 0 9 4 5 5

E J E M P L O 4

5. De manera análoga a la del ejemplo 1, se obtiene, a partir de 6-dibromometilen-16-fluorometilen-hidro cortisona, la 6alfa-netil-16-fluorometilen-hidro cortisona. Punto de fusión, 243-244°; (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup> +54,0° (dioxano);  $\lambda_{\text{max}}$  242 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  375.

E J E M P L O 5

10. Se disuelven 2 g de 6alfa-netil-16-fluorometilen-4-pregnen-17alfa,21-diol-3,20-diona en 10 cc de piridina y se añaden 0,36 g de anhídrido de ácido acético. Después de 15 horas de reposo a la temperatura ambiente, se vierte la mezcla en agua, se la extrae varias veces con cloroformo, se neutraliza la solución clorofórmica mediante sacudimiento con solución de hidrocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico  
15. y se concentra en vacío. Se obtiene el mismo producto que en el ejemplo 3.

E J E M P L O 6

De manera análoga a la del ejemplo 1, se obtiene, a partir de 21-acetato de 6-dibromometilen-16-fluorometilen-



3 09455

17 FEB 1952

-hidrocortisona, el 21-acetato de 6alfa-metil-16-fluorometilen hidrocortisona;  $\lambda_{\max}$  242 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  370.

EJEMPLO 7

5. Se disuelven 3 g de 21-acetato de 6alfa-metil-16-fluorometilen-hidrocortisona en 90 cc de dioxano y se hierve la solución con 2,1 g de cloranilo durante 7 horas. Después del enfriamiento, se vierte la solución en agua, se extrae la mezcla con cloroformo, se lava el extracto clorofórmico principalmente con agua, luego con lejía sódica diluida y por último
10. otra vez con agua, se seca con sulfato sódico y se destila el disolvente. El 21-acetato de 6-metil-16-fluorometilen-4,6-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona que se obtiene es recristalizado en metanol;  $\lambda_{\max}$  287,5 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  570.

15. EJEMPLO 8

- 20 g de 6-metil-16-fluorometilen-4,6-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona y 20 g de anhídrido de ácido succínico se dejan en reposo durante la noche en 200 cc de piridina absoluta. Se introduce el conjunto, por agitación a
20. 5-10°C, en una mezcla de 210 cc de ácido sulfúrico concentrado y 3 litros de agua, se separa por succión el precipitado y

309455



FEB. 1965

se le seca a 80° C bajo presión reducida. Recristalizando en éster acético se obtiene el 21-hemisuccinato puro.

5. 20 g del hemisuccinato se disuelven en 260 cc de isopropanol y se tratan en el curso de 20 minutos, agitando, con 179,5 cc de solución 0,23-n de isopropilato sódico. Se separa por succión la sal precipitada y se la seca sobre pentóxido fosfórico. Se obtiene así sal sódica pura de 21-hemisuccinato de 6-netil-16-fluorometilen-4,6-pregnadien-11beta, 17 alfa, 21-triol-3,20-diona;  $\lambda_{\max}$  283 milimicras.

10. E J E M P L O 9

15. Se disuelven 0,5 g de 6-netil-16-fluorometilen-4,6-pregnadien-11beta, 17alfa, 21-triol-3,20-diona en 10 cc de cloroformo absoluto y 3 cc de piridina absoluta y, a 0° C, agitando y en el curso de 5 minutos, se trata esta solución con una solución de 0,5 cc de cloruro de ácido tercibutilacético en 5 cc de cloroformo. Se prosigue la agitación durante 5 minutos más, refrigerando con hielo, y luego durante 4 horas, a la temperatura ambiente. Se vierte la preparación sobre hielo y se la extrae con cloroformo. El extracto se lava con ácido sulfúrico diluido y con solución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra. Se filtra el residuo en cloroformo sobre 10 g de silicato magnésico y se evapora hasta sequedad. A partir de metanol, cristaliza el 21-tercibutilacetato puro.  $\lambda_{\max}$  287,5 milimicras.



309455

17 FEB 1954

EJEMPLO 10

Se hierven en reflujo durante 20 horas 5 g de 21-acetato de 6-metil-16-fluoronetilen-4,6-pregnadion-11beta, 17alfa, 21-triol-3,20-diona junto con 4,8 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona en 75 cc de dioxano. Luego se diluye la mezcla reaccional con cloroformo, se la sacude consecutivamente con agua, con solución diluida de hidróxido sódico y otra vez con agua, se seca la solución clorofórmica y se concentra. Del residuo cristaliza el 21-acetato de 6-metil-16-fluoronetilen-1,4,6-pregnatrien-11beta, 17alfa, 21-triol-3,20-diona, que se puede purificar por recristalización en metanol.  $\lambda_{\text{máx}}$  227,253 y 304 milimicras.

EJEMPLO 11

Se calienta hasta ebullición en 25 cc de metanol 1 g de 21-acetato de 6-metil-16-fluoronetilen-1,4,6-pregnatrien-11beta, 17alfa, 21-triol-3,20-diona y luego se añade a la solución hirviente una solución caliente de 0,33 g de bicarbonato sódico en 5 cc de agua y se calienta la mezcla durante 7 minutos a punto de ebullición. Se vierte en unos 300 cc de agua y se separa por succión el producto bruto de saponificación que se precipita. Se obtiene la 6-metil-16-fluoronetilen-1,4,6-pregnatrien-11beta, 17alfa, 21-triol-3,20-diona, que puede puri-

309455



ficar mediante recristalización en acetona.  $\lambda_{max}$  226-253 y 303 milimicras.

EJEMPLO 12

- De manera análoga a la del ejemplo 1, se obtiene,
5. a partir de la 6-dibrometilen-9alfa-fluoro-16-fluorometilen-hidro cortisona, la 6alfa-metil-9alfa-fluoro-16-fluorometilen-hidro cortisona.  $\lambda_{max}$  239 milimicras,  $E_{1cm}^{1\%}$  387.

EJEMPLO 13

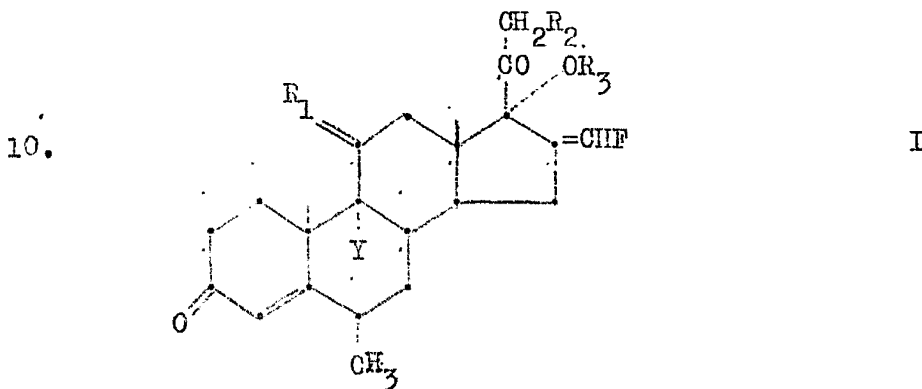
10. 15 litros de una solución nutritiva a base de 0,1% de extracto de levadura, con pH 6,8, se inoculan con un cultivo agitado de *Corynebacterium simplex*. El cultivo se desarrolla con agitación constante e intensa aireación a 28° y al cabo de 6 horas recibe una adición de 7,5 g de 6alfa-metil-16-fluorometil-hidro cortisona, disueltos en 300 cc de metanol.
15. Al cabo de 12 horas se extrae la solución de cultivo 3 veces con cloroformo, se evaporan los extractos cloroformicos combinados y se recristaliza el residuo en acetona. Se obtiene 6alfa-metil-16-fluorometilen-prednisolona, de punto de fusión 257-258°;  $(\alpha)_D^{20} + 14,3^\circ$  (en dioxano);  $\lambda_{max}$  243 milimicras,  $E_{1cm}^{1\%}$  395.
- 20.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana M 59 956 IVb/120, solicitada el 18 de Febrero de 1964.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 6alfa-metil-16-fluorometilen-esteroides de la fórmula I



15. en que

R<sub>1</sub> significa H,H; alfaH, betaOH u O,

R<sub>2</sub> significa H, OH u O-acilo,

R<sub>3</sub> significa H o acilo e

Y significa H o F,

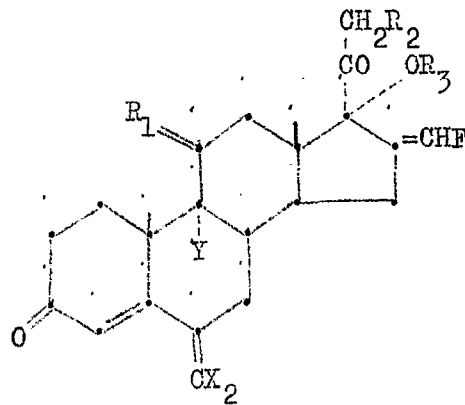
20. así como de sus derivados 1-, 6- y 1,6-dehidro;

309455



que se caracteriza por hidrogenarse catalíticamente un esteroide de la fórmula II

5.



II

en que

10.  $R_1, R_2, R_3$  e Y tienen el significado expuesto antes y  
X significa cloro o bromo.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza por introducirse además una o respectivamente dos ligaduras dobles más en posición 1,2 y/o posición 6,7, por tratamiento con agentes deshidrogenantes.

15. 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza por transformarse además los grupos OH en posición 17 y/o posición 21 en grupo O-acilo, por tratamiento con un agente acilante.



4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza por transformarse además los grupos estéricos existentes en posición 17 y/o 21 en grupos hidroxilo, por tratamiento con un agente saponificante.

5. Procedimiento para la preparación de 6alfa-metil-16-fluorometileno-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 17 FEB 1965  
p.a.

REPUBLICA ARGENTINA  
Dr. C.