

73694



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 6ALFA-FLUOR-16--METILEN-ESTEROIDES", a favor de la firma alemana E, MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se conoce, que pueden prepararse 6alfa-fluor-esteroides mediante deshidratación de 5alfa-hidroxi-6beta-fluor-esteroides. En la utilización de esta reacción sobre esteroides sustituidos en posición 16, en especial

5. 16-metilen-17alfa-hidroxi-esteroides, se ha mostrado, sin embargo, que solamente son alcanzables rendimientos muy malos. La preparación de 6alfa-fluor-6-metilen-17alfa-hidroxi-esteroides encuentra por ello en la aplicación práctica, dificultades considerables.

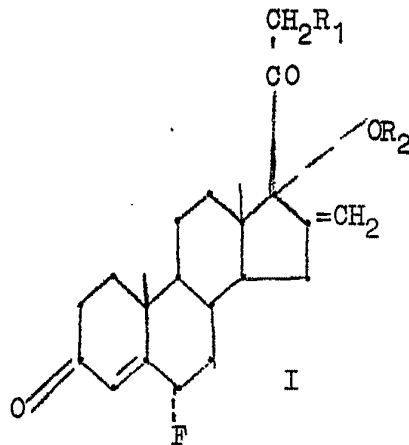


1966

Ahora se ha hallado que se puede mejorar esencialmente en forma sorprendente los rendimientos en estas fases reaccionales de la preparacion de 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-hidroxi-esteroides, cuando se esterifica por lo menos intermediariamente los grupos 17alfa-hidroxi.

El objeto de la invencion es un procedimiento para la preparacuón de 6alfa-fluor-16-metilen-esteroides de la fórmula general I

10.



15.

en la que

R₁ significa H, OH o acilo,

20.

R₂ significa H o acetilo,



mediante deshidratacion de un compuesto 5alfa-hidroxi-6beta-fluor, caracterizado porque se utiliza, como material de partida, el 17alfa-acetato correspondiente y eventualmente se saponifica de nuevo a continuaci3n el grupo 17alfa-acetilo.

La misma reaccion se efectua bajo condiciones, que son usuales en general para la deshidratacion de 5alfa-hidroxi-6beta-fluor-esteroides para llegar a los 6alfa-fluor-esteroides. Las indicaciones m1s inmediatas se hallan por ejemplo en las patentes alemanas 1,140.574, 1.113.453 y en la patente britanica 881.334. Como disolventes pueden entrar en consideraci3n todos los hidrocarburos clorados, de preferencia cloroformo o tambien 1cido ac3tico glacial. Normalmente se hace pasar 1cido clorhidrico seco, gaseoso en la mezcla reaccional, m1ximo hasta la saturaci3n. Las temperaturas reaccionales se hallan en general entre aproximadamente 02 y la temperatura ambiente. Normalmente la reaccion absorbe desde unas 6 a 48 horas. Eventualmente el producto reaccional obtenido tras la deshidratacion puede saponificarse asimismo para llegar al compuesto 17alfa-hidroxi. Tambi3n pueden entrar aqui en consideracion todas las condiciones usuales, por ejemplo una saponificaci3n con lej1a de sosa metanolica o con carbonato o bicarbonato alcalino.



Aún cuando se transforma, por consideraciones prácticas, el grupo 17alfa-OH, siempre en un grupo 17-O-acetilo, asimismo es naturalmente posible introducir otros grupos acilo, como por ejemplo el grupo propionilo o butirilo o también radicales acílicos de cadena larga.

El grupo acilico eventualmente existente en posición 21, que no participa en la reacción y que tampoco influye, puede ser un grupo acilico cualquiera usual en la química esteroide para el 21-éster. Normalmente se utiliza de preferencia el 21-acetato pero también pueden entrar en consideración grupos acílicos de cadena larga y substituidos con hasta 18 átomos de carbono, así como los sulfatos (o bien hemisulfatos) o fosfatos.

En los ensayos de comparación se determinó, que por ejemplo la reacción de 3,20-diona de 6beta-fluor-16-metilen-pregnan-5-alfa,17alfa-diol para llegar a la 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona so-



lo transcurría con rendimientos de aproximadamente del 10 al 15%. En cambio bajo las mismas condiciones reaccionales se alcanzan rendimientos de 65% por lo menos cuando se utiliza en la reacción el 17-acetato correspondiente. Además debe considerarse, que en la reacción ultimamente citada se incluye una hidrólisis subsiguiente a la saponificación del grupo 17alfa-O-acetilo en el cálculo. Además de esto debe considerarse que la separación de la mezcla, que contiene solo del 10 al 15% del producto deseado es en esencia mas costosa y cara que la elaboración de una mezcla en la que el producto final está contenido hasta el 65% y más.

Según el estado de la técnica no puede preverse una tal mejora del procedimiento mediante el bloqueo intermedio del grupo 17alfa-hidroxi.

Los 6alfa-fluor-esteroides de la fórmula I son productos intermedios valiosos para la preparación de los diferentes 6alfa-fluor-esteroides, en especial 6alfa, 9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-diona-11beta, 17alfa-diol, 6alfa, 9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-3,11,20-trion-17alfa-ol, 6alfa, 9alfa-difluor-16-metilen-prednisona y 6alfa, 9alfa-difluor-16-metilen-prednisolona.



EJEMPLO 1.

- a) En la solución de 10 g de 17acetato de 3,20-diona de 6beta-fluor-16-metilen-pregna-5alfa,17alfa-diol en 600 cc de cloroformo se hace pasar a 0°C, ácido clorhídrico seco hasta saturación. Tras reposo durante la noche se lava la solución cloroformica primero con agua, luego con solución de bicarbonato sódico y de nuevo con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. Cristalizan en éter, en total, 7,05 g
5. (= 74% del valor teórico) de 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona de punto de fusión 195-197°C. Una prueba recristalizada en éter funde a 200-201°C.
- b) La solución de 5,6 g de 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona en 125 cc de metanol se calienta a reflujo durante 5 minutos en atmósfera de nitrógeno con 20,8 cc de lejía de sosa ln. Tras el enfriado se neutraliza la solución bajo refrigeración por hielo con 20,8 cc de ácido n-sulfúrico, se concentra en vacío a 45° a temperatura de baño hasta aproximadamente 50 cc
15. y se diluye con 250 cc de agua. Se obtienen 4,82 g de 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona (98% del valor teórico) de punto de fusión 198-203°C. Una prueba recristalizada en acetona funde a 206-208°C; (alfa)_D - 16° (cloroformo), lambda_{max} 235,5 milimicras, E_{1 cm}^{1%} 442.
- 20.



EJEMPLO 2

- a) En la suspensión de 17-acetato de 3,20-diona de 6beta-fluor-16-metilen-pregnan-5alfa,17alfa-diol en 360 cc de ácido acético glacial se hace pasar de 10 a 15°C y bajo agitación, 20 g de ácido clorhídrico seco. La
5. mezcla reaccional se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se vierte en 2 litros de agua y se succiona. La 6-alfa-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona bruta (16,9 g; 97% del valor teórico) se disuelve caliente en 1,5 litros de éter, la solu-
10. ción se trata con 2 g de carbon, se filtra y concentra. Se obtienen 12,1 g (69% del valor teórico) de punto de fusión 193 - 198°. Una prueba, recristalizada en éter, funde a 200-201°C.
- b) 9,8 g de 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-acetoxi-
15. -progesterona se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 16 en 220 cc de metanol con 36 cc de lejía de sosa ln para formar 8,5 g (97% del valor teórico) de 6alfa-fluor-16-metilen-17alfa-hidroxi-progesterona de punto de fusión 199-202°C. Una prueba recristali-
20. zada en acetona muestra un punto de fusión de 206-208°C; (alfa)_D - 16° (cloroformo).

EJEMPLO 3.

En una solución de 17,21-diacetato de 3,20-diona



- de 6beta-fluor-16-metilen-pregnan-5alfa,17alfa-21-triol en 400 cc de cloroformo absoluto se hace pasar a 0° hasta saturación, ácido clorhídrico seco. Tras 18 horas de reposo se lava la solución sucesivamente con
5. agua, solución de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sodico y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida; el residuo (5,1 g) se trata como en el ejemplo lb) en 120 cc de metanol con 40 cc de lejía de sosa ln y se elabora. Mediante recristalización en acetona se obtienen 2,91 g (65% del valor teórico) de sustancia S de 6alfa-fluor-16-metilen de punto de fusión 206-209°C.
- 10.

Una prueba pura de la sustancia funde a 211-212°.

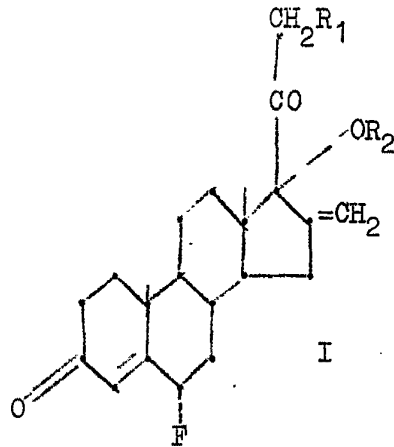
- (alfa)_D + 44° (dioxano); λ_{\max} 235,5 milimicras,
15. $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 444.



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridad alemana nº M 67 768 IVb/120 del 23 de diciembre de 1965:

5. 1. Procedimiento para la preparación de 6alfa-fluor-16-metilen-esteroides, de la fórmula general I



10.



en la que

R₁ significa H, OH o acilo,

R₂ significa H o acetilo,

5. mediante deshidratación del compuesto 5alfa-hidroxi-6beta-
-fluor correspondiente, caracterizado, porque se utiliza,
como material de partida el 17alfa-acetato correspondien-
te y en caso deseado se saponifica nuevamente a continua-
ción el grupo 17alfa-acetilico.

10. 2. Procedimiento para la preparación de 6alfa-
-fluor-16-metilen-esteroides.

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

Madrid, a 22 de diciembre de 1966

15.

p.a. **JAIMÉ ISERÁ**
A. P.

FIRMA: LUIS REY PADILLA