

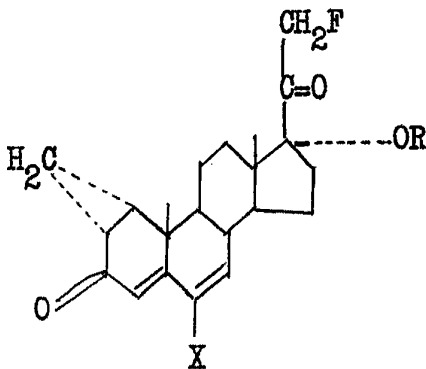


343859

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-  
dad alemana, domiciliada en l BERLIN 65,  
Müllerstrasse 170-172, ALEMANIA; por: "PRO-  
CEDIMIENTO DE PREPARACION DE 21-FLUOR-  
 $\Delta^{4,6}$ -PREGNADIENOS".

-----ooo000ooo-----

El presente invento tiene por objeto un procedimiento  
de preparación de 21-flúor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienos de la fórmula ge-  
neral



343859



en la que X significa un átomo de flúor o de cloro y R el resto de un ácido fisiológicamente tolerable.

La preparación de los compuestos se hace, o bien

- a) esterificando las correspondientes 6-halogen-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-dionas, o bien
- 5 metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-dionas, o bien
- b) tratando el éster de una 21-flúor-6,7-óxido-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona con un ácido HX, en el que X tiene el significado señalado más arriba, desdoblándolo con un ácido fuerte, de preferencia ácido clorhídrico y, siempre que se abra al mismo tiempo el anillo 1,2 $\alpha$ -metileno, reponiendo éste
- 10 por la acción de una base orgánica o por óxido de aluminio.

Como restos ácidos R interesan los de ácidos fisiológicamente tolerables.

Al respecto son ácidos preferentes los que tienen hasta 15 átomos de carbono, en particular ácidos carboxílicos alifáticos inferiores e intermedios. Después, los ácidos pueden también no estar saturados, pueden ser ramificados, polibásicos o estar sustituidos como de costumbre, por ejemplo por grupos hidroxilo o amino o por átomos de halógeno. Están indicados asimismo los

15 ácidos cicloalifáticos, aromáticos, aromático-alifáticos combinados o heterocíclicos, los cuales pueden asimismo estar sustituidos en forma conveniente. Después pueden tomarse en consideración los ácidos inorgánicos habituales tales como, por ejemplo ácido sulfúrico y fosfórico.

20



La esterificación indicada en el punto a) puede realizarse por métodos conocidos. Hay que citar especialmente la transformación con hidruros de ácido en presencia de un ácido, la reacción de Schotten-Baumann o la transformación con el ácido deseado en presencia de anhídrido trifluoracético.

La reacción de un 6,7-epóxido con el ácido HX conforme al punto b) se hace de forma conocida.

Según sea el significado de X en el producto final se hace reaccionar el 6,7-epóxido con ácido clorhídrico o fluorhídrico en presencia de un disolvente inerte a alta o baja temperatura de reacción, de preferencia a unos  $-60$  hasta  $+50^{\circ}\text{C}$ , en particular a temperatura ambiente. Como disolventes inertes interesan, por ejemplo: ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos, como hexano, hidrocarburos clorados, como cloruro de metileno y cloroformo o éteres, como dioxano y tetrahidrofurano. Para la apertura del epóxido con ácido fluorhídrico está también muy indicada la dimetilformamida como disolvente. Con miras a la deshidratación con formación simultánea del grupo 6-halogen- $\Delta^6$ , las 6,7-halohidrinas primarias obtenidas son tratadas con un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico en ácido acético. En caso de la introducción de un grupo 6-cloro- $\Delta^6$ , según una forma preferente de realización pueden hacerse también en una sola operación la apertura del epóxido y la deshidratación con ácido clorhídrico.

En la reacción con ácido clorhídrico, el ácido puede



adicionarse también al grupo 1,2 $\alpha$ -metileno, resultando de ahí el correspondiente compuesto 1 $\alpha$ -clorometilo. Para la involución del anillo de ciclopropano, el producto primario obtenido de esta manera es tratado seguidamente todavía con una base orgánica, tal como colidina, lutidina, piridina, etc.

La involución del anillo de ciclopropano se hace de preferencia a la temperatura de ebullición de la base empleada. El cierre de anillo deseado para llegar al compuesto 1,2 $\alpha$ -metileno puede realizarse también por simple filtraje del compuesto 1-clorometilo disuelto en un disolvente orgánico a través de óxido de aluminio, siendo innecesario emplear aquí temperaturas altas.

Los nuevos ésteres muestran sorprendentemente un intenso efecto gestógeno, sobre todo después de la administración por vía oral. La tabla 1 muestra la superioridad de los nuevos compuestos en el ejemplo del 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acetato (I).

Como sustancia de comparación sirve el 6-cloro-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acetato (II) de estructura muy parecida y que tiene ya un efecto gestógeno muy fuerte. El efecto gestógeno fué probado por el testo Clauberg habitual.

Otra ventaja singular de los nuevos ésteres es que prácticamente carecen de efecto antiandrógeno (tabla 1), que en muchos gestógenos representa un efecto secundario muy molesto.



El efecto antiandrógeno fué ensayado en ratas machos castradas de unos 100 g de peso. A partir de 1 semana después de la castración se empezó a administrar la sustancia de comprobación en dosis escalonadas durante 7 días. En el mismo período de tiempo recibieron los animales al día 0,1 mg de propionato de testosterona s.c., se les mató al 8º día y se determinaron los pesos de la vesícula seminal y de la próstata. Como  $WD_{50}$  se determinó la dosis diaria que reduce a la mitad el peso de los órganos originado solamente por el propionato de testosterona.

10

T A B L A 1

Sustancia	Efecto gestógeno Valor umbral	Efecto antiandrógeno $WD_{50}$ vesícula seminal $WD_{50}$ próstata	
I	1 - 3 γ	> 1 mg	> 1 mg
15 II	10γ	0,25 mg	0,22 mg

El principal campo de aplicación de las sustancias activas sugeridas por el invento es el tratamiento de las siguientes afecciones ginecológicas: amenorrea primaria y amenorrea secundaria de larga duración, alteraciones de la menstruación por función insuficiente del cuerpo lúteo, endometritis, hipoplasia uterina, molestias premenstruales y mastopatía. La dosificación se hace de acuerdo con la gravedad del padecimiento. Por regla general se administran al día entre 5 y 100 mg de sustancia activa.

25



Las especialidades farmacéuticas se preparan como de costumbre incorporando a las sustancias activas, aditivos apropiados, sustancias de soporte y correctores de gusto. Para la toma por vía oral están particularmente indicadas las tabletas, grageas, cápsulas y soluciones.

Se da preferencia a las siguientes formas de preparación de las nuevas sustancias activas:

1. Cápsulas de gelatina de 5 mg cada una

Composición por cada cápsula

5 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acetato, micronizado (tamaño de partícula: 2 a 8  $\mu$ , aisladamente 16  $\mu$ );

200 mg de lactosa DAB 6  
205 mg

La sustancia se envasa como de costumbre en cápsulas acoplables de gelatina dura.

2. Tabletas de 15 mg

Composición por tableta

15,000 mg 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acetato; tamaño de partículas micronizadas; 2 a 8  $\mu$ , aisladamente 16  $\mu$ ;

24,000 mg de lactosa DAB 6, USP XVI;

45,065 mg de almidón de maíz USP XVI;

4,000 mg de talco DAB 6, USP XVI;

1,400 mg de gelatina blanca DAB 6;

0,500 mg de laurilsulfato sódico USP XVI;

0,024 mg de metiléster de ácido p-oxibenzoico DAB 6, 3<sup>er</sup> suplemento; USP XVI;

0,011 mg de propiléster de ácido p-oxibenzoico DAB 6, 3<sup>er</sup> suplemento; USP XVI;

90,000 mg



Las tabletas se fabrican como de costumbre en una prensa de comprimidos.

∅: 6 mm con muesca de fractura; altura: 2,6 a 3,7 mm; dureza: unos 4 kg (comprobador de dureza Stokes); descomposición en agua a 20°C: unos 30 segundos.

3. Preparados aplicables en gotas, 1 ml = 2 mg  
( 1 ml = 30 a 35 gotas )

Composición para 100 ml

200 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2α-metilen-Δ<sup>4,6</sup>-pregnadien-17α-ol-3,20-diona-17 acetato,

20 ml alcohol etílico,

25 ml propilenglicol

ad 100 ml agua d.d. (doble destilada)

Preparación de los materiales de partida

A. La nueva 6-cloro-21-flúor-1,2α-metilen-Δ<sup>4,6</sup>-pregnadien-17α-ol-3,20-diona se puede preparar de la siguiente manera:

20,0 g de 6-cloro-1,2α-metilen-Δ<sup>4,6</sup>-pregnadien-17α-ol-3,20-diona (preparada conforme a la patente alemana DEP

1.189.991) y 1,07 g de α,α'-azo-bis-isobutironitrilo se disuelven en 250 ml de tetrahydrofurano absoluto y 250 ml de

metanol absoluto. Luego se añaden 37 g de óxido de calcio, y

bajo remoción simultánea se agrega a gotas 1/3 de una solución

de yodo, preparada con 30,9 g de yodo, 100 ml de tetrahydrofurano absoluto y 100 ml de metanol absoluto. Al cabo de 30 minutos se añaden los 2/3 restantes de la solución de yodo, y



en intervalos de 30 minutos se echan dos veces 18,5 g de óxido de calcio cada vez. Después de un tiempo total de reacción de 4 horas se separa el óxido de calcio y se lava bien con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con solución de tiosulfato sódico y con agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora en vacío a sequedad. La 6-cloro-21-yodo-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona en bruto obtenida de esta manera se disuelve en 500 ml de acetona, se mezcla con 143 ml de trietilamina y 93 ml de ácido acético glacial y se calienta 2 horas al reflujo, y se conserva luego 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se introduce agitando en agua helada, se aspira el precipitado resultante, se recoge en cloruro de metileno y se seca a través de sulfato sódico. El residuo que queda después de la evaporación a sequedad se cromatografía en gel de sílice, y se obtienen 15,5 g de 6-cloro-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -21-diol-3,20-diona-21 acetato en forma de aceite, los cuales se disuelven en 150 ml de cloruro de metileno y 150 ml de metanol, se mezclan a 0-5 $^{\circ}$  C con una solución de 1,65 g de hidróxido potásico en 60 ml de metanol y se agitan durante 80 minutos. Después de la neutralización con ácido acético glacial se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca a través de sulfato sódico. El residuo que queda después de la evaporación a sequedad se recristaliza a partir de etiléster de ácido acético y se obtienen 9,8 g de 6-cloro-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -21-diol-3,20-diona del punto



de fusión de 230,5 a 233,5°C (descomposición).

UV:  $\epsilon_{282} = 17.000$

5,0 g del compuesto obtenido de esta manera se disuelven en 100 ml de piridina absoluta, bajo remoción y enfriamiento con hielo se mezclan con una solución de 4 ml de metansulfocloruro en 10 ml de cloroformo y se sigue agitando durante 3 horas. El cloruro de ácido en exceso se descompone luego con agua helada. La solución se diluye con cloroformo, se leva con ácido clorhídrico diluido y con agua y se seca a través de sulfato sódico. Después de evaporar a sequedad y de triturar con éter diisopropílico se obtienen 5,25 g de 6-cloro-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona-21 mesilato del punto de fusión de 173 a 175°C (descomposición). Se remueven los mismos durante 18 horas a 110°C en 275 ml de dimetilformamida con 8,29 g de bifluoruro potásico. Se introduce agitando en agua helada, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora en vacío a sequedad. El residuo que queda se cromatografía en gel de sílice y se obtienen 2,1 g de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona del punto de fusión de 249,5 a 253°C.

UV:  $\epsilon_{282} = 17300$



B. Los 6,7-epóxidos no descritos todavía en la bibliografía pueden ser preparados de la siguiente manera:

- a) 30,0 g de 1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona y 1,6 g de  $\alpha,\alpha'$ -azo-bis-isobutironitrilo se disuelven en 375 ml de tetrahidrofurano absoluto y 375 ml de metanol absoluto. Luego se añaden 55 g de óxido de calcio y bajo remoción simultánea se agrega a gotas 1/3 de una solución de yodo, preparada con 46 g de yodo, 150 ml de tetrahidrofurano absoluto y 150 ml de metanol absoluto. Después de 30 minutos se añaden los 2/3 restantes de la solución de yodo y en intervalos de 30 minutos se agregan dos veces 28 g de óxido de calcio cada vez. Después de un tiempo de reacción total de 4 horas se separa el óxido de calcio y se lava bien con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con solución de tiosulfato sódico y con agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora en vacío a sequedad. La 21-yodo-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona en bruto obtenida de esta manera se disuelve en 750 ml de acetona, se mezcla con 215 ml de trietilamina y 140 ml de ácido acético glacial y se calienta 2 horas al reflujo, y a continuación se conserva otras 2 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se introduce agitando en agua helada, se aspira el precipitado resultante, se recoge en cloruro de metileno y se seca a través de sulfato sódico. El residuo que queda después de la evaporación a sequedad se cromatografía en gel



de sílice, y se obtienen 22 g de 1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona-21 acetato en forma de aceite, los cuales se disuelven en 225 ml de cloruro de metileno y 225 ml de metanol, a 0-5 $^{\circ}$ C se mezclan con una solución de 2,5 g de hidróxido potásico en 90 ml de metanol y se remueven durante 80 minutos. Después de la neutralización con ácido acético glacial se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca a través de sulfato sódico.

7,5 g de la 1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona obtenida de esta manera se disuelven en 150 ml de piridina absoluta, bajo remoción simultánea y enfriamiento por hielo se mezclan con una solución de 6 ml de metansulfocloruro en 15 ml de cloroformo y se sigue removiendo durante 3 horas. El cloruro de ácido en exceso se descompone acto seguido con agua helada. La solución se diluye con cloroformo, se lava con ácido clorhídrico diluido y con agua y se seca a través de sulfato sódico. Después de evaporar a sequedad se obtienen 7,1 g de 1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona-21 mesilato, los cuales se remueven 18 horas a 110 $^{\circ}$ C en 400 ml de dimetilformamida con 12 g de bifluoruro potásico. Se introduce agitando en agua helada, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca a través de sulfato sódico y en vacío se evapora a sequedad. El residuo que queda es cromatografiado en gel de sílice y se obtienen 3,1 g de 21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -



ol-3,20-diona del punto de fusión de 231 a 235°

UV:  $\epsilon_{282} = 20.100.$

b) Este compuesto se esterifica seguidamente en posición 17 por métodos conocidos.

5 c) En 5,0 g de 21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acilato en 250 ml de dioxano se dejan actuar, bajo remoción simultánea, 5,0 g de N-bromosuccinimida, 50 ml de agua y 5 ml de ácido perclórico al 70%. Después de un tiempo de reacción de 75 minutos a temperatura ambiente se mezcla la  
10 solución reaccionante con agua que contiene sulfito sódico, el precipitado resultante se aspira, se lava con agua y se seca. El 21-flúor-7 $\alpha$ -bromo-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-6 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol-3,20-diona-17 acilato obtenido de esta manera se disuelve en 40 ml de metanol, se mezcla con una solución de 2,5 g de carbonato  
15 potásico en 4 ml de agua y se calienta 1 hora al reflujo. Luego se neutraliza la solución reaccionante con ácido acético y se concentra ampliamente en vacío. Después de la separación en agua helada se aspira el precipitado resultante, se lava y se seca. Se obtienen unos 2,5 g de 21-flúor-6,7 $\beta$ -óxido-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acilato.

20 d) 21-flúor-6,7 $\alpha$ -óxido-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acilato

10 g de 21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acilato se disuelven en 60 ml de cloruro de  
25 etileno y bajo remoción simultánea se mezclan con una solución



de 12 g de ácido m-cloroperbenzoico en 35 ml de éter. Se de-  
ja reposar 5 días la mezcla reaccionante a temperatura ambien-  
te, luego se la diluye con cloruro de metileno y se lava la  
fase orgánica sucesivamente con solución de sulfato de hierro  
5 (II) débilmente sulfúrica, solución diluída de bicarbonato só-  
dico y agua. Después del secado y de la concentración en va-  
cío se obtienen unos 9 g de 21-flúor-6,7 $\alpha$ -óxido-1,2 $\alpha$ -metilen-  
 $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acilato.

EJEMPLO 1

10 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-  
17 acetato

700 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-  
17 $\alpha$ -ol-3,20-diona se remueven en 14 ml de anhídrido acético con  
350 mg de ácido p-toluolsulfónico durante 17 horas a temperatura  
15 ambiente. Se introducen luego agitando en agua helada/piridina,  
el precipitado resultante es aspirado, recogido en cloruro de me-  
tileno y lavado con ácido clorhídrico diluído, solución de bicar-  
bonato sódico y agua. Después del secado a través de sulfato só-  
dico y de la evaporación a sequedad se recristaliza a partir de  
20 acetato de etilo, y se obtienen 605 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -  
metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acetato del punto de  
fusión de 193 a 194,5°C.

UV:  $\xi_{281} = 17100$ .



EJEMPLO 2

6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 propionato

100 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-  
5 17 $\alpha$ -ol-3,20-diona se remueven en 1 ml de anhídrido propiónico con  
50 mg de ácido p-toluolsulfónico durante 3 días a 37°C. Después  
de la destilación del vapor de agua y de la extracción con éter  
se seca la fase orgánica a través de sulfato sódico y se la eva-  
pora a sequedad. El residuo se recristaliza a partir de éter isopropi-  
lico y se obtienen 81 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -  
10 pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 propionato del punto de fusión de  
170 a 172°C.

UV:  $\epsilon_{282} = 17000$ .

EJEMPLO 3

15 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-  
17 butirato

100 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-  
17 $\alpha$ -ol-3,20-diona se remueven en 1 ml de anhídrido butírico con  
50 mg de ácido p-toluolsulfónico durante 3 días a 37°C. Después  
20 del tratamiento como se explica en el ejemplo 2 se obtienen, re-  
cristalizados a partir de éter isopropílico, 95 mg de 6-cloro-21-  
flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17- butirato  
del punto de fusión de 173,5 a 174°C.

UV:  $\epsilon_{281} = 16800$ .



EJEMPLO 4

6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona se remueven en 1 ml de anhídrido caprónico con 50 mg de ácido p-toluolsulfónico durante 4 días a 37°C. Después del tratamiento como se describe en el ejemplo 2 se obtiene 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 capronato en forma de aceite.

UV:  $\epsilon_{282} = 17000$ .

EJEMPLO 5

500 mg de 21-flúor-6,7 $\beta$ -óxido-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acetato (punto de fusión 225 a 228°C) se disuelven en 25 ml de ácido acético glacial. La solución se satura a temperatura ambiente con cloruro de hidrógeno gaseoso y se deja reposar 16 horas a temperatura ambiente. Se precipita con agua helada, se aspira el precipitado y se le recoge en cloruro de metileno. La fase orgánica se lava a neutralidad con solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca y se evapora en vacío a sequedad. El 6-cloro-21-flúor-1 $\alpha$ -clorometil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acetato en bruto obtenido de esta manera se recoge en 20 ml de colidina y durante 20 minutos se calienta bajo nitrógeno a ebullición. Después de diluir con éter se lava con ácido clorhídrico diluido, solución de bicarbonato sódico y agua, se seca a través de sulfato sódico y se evapora en vacío a sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice. Con 11



a 15% de acetona/pentano se obtienen, después de recrystalizar a partir de acetato de etilo, 289 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 acetato.

EJEMPLO 6

5                   300 mg de 21-flúor-6,7 $\alpha$ -óxido-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-  
17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 propionato (punto de fusión 240 a 243°C) se  
disuelven en 5 ml de ácido acético glacial. La solución se satura  
con cloruro de hidrógeno gaseoso y se deja reposar 20 horas a tem-  
peratura ambiente. Se precipita con agua helada, se aspira el pre-  
10                   cipitado, se le disuelve en cloruro de metileno, se lava la solu-  
ción con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca a través  
de sulfato sódico y se evapora el disolvente en vacío. El 6-cloro-  
21-flúor-1 $\alpha$ -clorometil- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 pro-  
pionato en bruto obtenido de esta manera se disuelve en 10 ml de  
15                   benzol y durante 24 horas se remueve con 4,0 g de óxido de alu-  
minio de la fase de actividad básica II bajo nitrógeno. Se aspi-  
ra luego para separar todo del óxido de aluminio, se lava con  
acetona/cloruro de metileno, se concentra el filtrado en vacío y  
se purifica el producto bruto por medio de la cromatografía de ca-  
20                   pa preparatoria.

Rendimiento: 173 mg de 6-cloro-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen-  
 $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 propionato.

EJEMPLO 7

100 mg de 21-flúor-6,7 $\alpha$ -óxido-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-



17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 butirato se transforman bajo las condiciones señaladas en el ejemplo 5, en el 6-cloro-21-fluor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-butirato. Rendimiento 43 mg.

5

EJEMPLO 8

100 mg de 21-fluor-6,7 $\beta$ -óxido-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 capronato se transforman bajo las condiciones señaladas en el ejemplo 6, en 6-cloro-21-fluor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona-17 capronato.

10

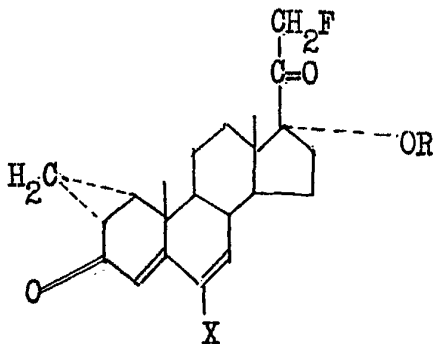
Rendimiento: 57 mg.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento de preparación de 21-fluor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienos de la fórmula general

15



20



donde X significa un átomo de flúor o de cloro y R el resto de un ácido fisiológicamente tolerable, caracterizado porque, o se esterifica la correspondiente 6-halogen-21-flúor-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona, o bien el éster de una 21-flúor-6,7-óxido-1,2 $\alpha$ -metilen- $\Delta^4$ -pregnen-17 $\alpha$ -ol-3,20-diona se trata con un ácido HX, donde X tiene el significado señalado más arriba, se separa agua con un ácido fuerte, de preferencia ácido clorhídrico y, siempre que se abra al mismo tiempo el anillo 1,2 $\alpha$ -metileno, se repone este último por acción de una base orgánica o de óxido de aluminio.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque la apertura de epóxido y la deshidratación se hace en una sola operación con ácido clorhídrico en ácido acético.

3.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 21-FLUOR- $\Delta^{4,6}$ -PREGNADIENOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 AGO 1967

*Juqudy*