



1970

376875

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u>
SUBCLASE <u>8</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una Patente de Invención a nombre de:
 SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
 lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN
 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 BERGKA-
 MEN, Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por: "PRO-
 CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5 α -BRO-
 MO-6 β -FLUOR-ESTEROIDES".

-----ooo000ooo-----

5

De acuerdo con la memoria de patente alemana federal
 1.200.813 y la memoria de patente USA 3.173.914 se pueden prepa-
 rar 5-bromo-6-fluor-esteroides de la serie del pregnano y del
 androstano por adición de bromo y fluor sobre el doble enlace
 Δ^5 de correspondientes esteroides de partida mediante N-bromoaci-
 lamina o N-bromoscilimida y fluoruro de hidrógeno a temperatu-
 ras por debajo de 0°C en presencia de éteres o cetonas en cali-
 dad de agentes aceptadores de protones. Para obtener buenos ren-
 dimientos se debe observar una determinada proporción molar de
 aceptador de protones/fluoruro de hidrógeno.

10

Para la utilización técnica, sin embargo, este proce-

376875



dimiento tiene las desventajas de que se deben observar bajas temperaturas y una relación fija de concentraciones de un participante en la reacción volátil.

Se ha encontrado ahora que se puede utilizar también ácido fluorhídrico acuoso en calidad de reactivo de fluoración.

Por consiguiente, el invento concierne a un procedimiento para la preparación de 5 α -bromo-6 β -fluor-esteroides de la serie del androstano y del pregnano por adición de bromo y fluor sobre el doble enlace en posición 5 (6) de un correspondiente esteroide de partida, caracterizado porque sobre el doble enlace Δ^5 se hacen actuar N-bromoacilamidas o N-bromoacilimidias y ácido fluorhídrico acuoso.

No se hubiera podido esperar el transcurso de la reacción según el procedimiento del invento, dado que según es conocido, en la acción de N-bromoacilamidas o N-bromoacilimidias en solución ácida acuosa sobre dobles enlaces con carácter olefínico, se forman las correspondientes bromhidrinas.

Por lo tanto, el procedimiento del invento tiene la ventaja de que no se necesita trabajar en medio anhidro. El hecho de trabajar con completa exclusión de agua plantea dificultades especialmente en el caso de cargas técnicas. Además, desaparece la previa preparación del agente de fluoración a partir de fluoruro de hidrógeno gaseoso y amidas de ácido carboxílico.

El procedimiento del invento se caracteriza por un modo de trabajo sorprendentemente sencillo, especialmente para la aplicación técnica. El esteroide de partida disuelto en

376875



un disolvente inerte es mezclado a temperaturas por debajo o incluso por encima de 0°C, sucesivamente, en cualquier orden de sucesión, con N-bromoacilamidas o N-bromoacilimidias y ácido fluorhídrico acuoso.

5 En calidad de disolventes inertes se consideran hidrocarburos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, que también pueden estar halogenados, tales como por ejemplo cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, hexano, benceno, etc.

10 Como reactivo de bromación son especialmente apropiadas N-bromo-succinimida o N-bromoacetamida.

Además de ello, el procedimiento según el invento se caracteriza porque el fluoruro de hidrógeno es añadido en forma de ácido fluorhídrico solo en un pequeño exceso, de modo que en la neutralización que sigue a la reacción se necesita menor cantidad, por ejemplo, de bicarbonato de potasio, que en los procedimientos conocidos.

15 Los productos del procedimiento son valiosos productos intermedios para la preparación de 6 α -fluor-3-ceto- Δ^4 -esteroides conocidos muy activos terapéuticamente, teniendo lugar de manera de por sí conocida la introducción de la agra-
20 pación 3-ceto- Δ^4 por oxidación del grupo 3-hidroxi y separación del átomo 5 α -bromo, así como la isomerización del átomo de fluor en posición 6 β a la configuración 6 α .

EJEMPLO 1

25 10 g de 3 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-5-pregnen-20-ona son disueltos en 100 ml de cloruro de metileno. A la solución enfriada a -40°C se añaden bajo agitación 7,14 ml de ácido fluorhídrico acuoso al 70%, a continuación 5,1 g de N-

376875₂



1970

bromosuccinimida, y se agita durante 30 minutos a -35°C . La solución de reacción es incorporada en una solución de 33,3 g de bicarbonato de potasio en 175 ml de agua, se separa la fase en cloruro de metileno, se lava con agua hasta quedar neutra, se filtra y se concentra en vacío hasta sequedad. El producto bruto es recristalizado en metanol. Se obtienen 8,6 g de 6β -fluor- 5α -bromo- 3β -hidroxi- 21 -acetoxi- 16α -metil-pregnan- 20 -ona de punto de fusión $175/176-177^{\circ}\text{C}$ (con descomposición); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4,6^{\circ}$ (en cloroformo).

5

EJEMPLO 2

10 g de 3β -hidroxi- 5 -pregnen- 20 -ona son suspendidos en 100 ml de cloruro de metileno a -40°C . Se añaden a la suspensión 8,73 ml de ácido fluorhídrico acuoso al 70% y a continuación 6,25 g de N-bromosuccinimida en el espacio de 5 minutos. Se agita durante 30 minutos a -35°C . Se vierte la solución de reacción en una solución de 40,8 g de bicarbonato de potasio en 215 ml de agua y se trata análogamente al Ejemplo 1. Se recristaliza el producto bruto en cloruro de metileno y se obtienen 8,8 g de 6β -fluor- 5α -bromo- 3β -hidroxi-pregnan- 20 -ona de punto de fusión $170-172^{\circ}\text{C}$ (con descomposición); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5,0^{\circ}$ (en cloroformo).

15

20

EJEMPLO 3

10 g de $3\beta,17\beta$ -dihidroxi- 5 -androsteno son suspendidos en 100 ml de cloruro de metileno. A la suspensión enfriada a -40°C se añaden 9,54 ml de ácido fluorhídrico acuoso al

25



376875

70% y a continuación 6,82 g de N-bromosuccinimida. Se agita durante 30 minutos a -35°C . A la mezcla de reacción se añade una solución de 44,5 g de bicarbonato de potasio en 234 ml de agua. Después de tratamiento usual cristalizan en cloruro de metileno 7,74 g de 6 β -fluor-5 α -bromo-3 β ,17 β -dihidroxi-androstano de punto de fusión $135/136-137^{\circ}\text{C}$ (con descomposición); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -55,8^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 4

Se mezclan 250 ml de cloruro de metileno y 20 ml de ácido fluorhídrico acuoso al 75% y se añaden a $5-10^{\circ}\text{C}$ a una solución de 30 g de 3 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-5-pregnan-20-ona en 120 ml de cloruro de metileno bajo agitación en el espacio de 10 minutos. A continuación se añade bajo agitación en porciones 15,2 g de N-bromosuccinimida a $+10^{\circ}\text{C}$ en el espacio de 5 minutos, y se agita durante 30 minutos más a $+10^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción es incorporada en una solución de 100 g de bicarbonato de potasio en 525 ml de agua, la fase en cloruro de metileno es separada, es lavada con agua, es filtrada y es concentrada hasta sequedad en vacío. Después de recristalizar el producto bruto en metanol se obtienen 8,15 g de 6 β -fluor-5 α -bromo-3 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-pregnan-20-ona de punto de fusión $176-177^{\circ}\text{C}$. (con descomposición); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3,0^{\circ}$ (en cloroformo).

EJEMPLO 5

10 g de 3 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-5-pregnen-



376875

20-ona son disueltos en 50 ml de cloruro de metileno. A la so-
lución enfriada a +5°C se añaden bajo agitación 5,1 g de N-bro-
mosuccinimida, y después de 5 minutos 6,25 ml de ácido fluorhí-
drico acuoso al 80% en el espacio de 5 minutos, no dejándose
5 elevar la temperatura por encima de 15°C mediante refrigera-
ción. Se agita durante 15 minutos más a 15°C. Para la neutra-
lización de la solución de reacción, se mezcla con una solu-
ción de 33,3 g de bicarbonato de potasio en 175 ml de agua y
se trata análogamente al Ejemplo 4. El producto bruto es re-
10 cristalizado en metanol y proporciona 8,2 g de 6β-fluor-5α-
bromo-3β-hidroxi-21-acetoxi-16α-metil-pregnan-20-ona de punto
de fusión 169-172°C (con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = -2,1^{\circ}$ (en
cloroformo).

EJEMPLO 6

15 Se disuelven 10 g de 3β-hidroxi-5-pregnen-20-ona en
80 ml de cloroformo y se añaden a la solución, a +10°C, 8,73
ml de ácido fluorhídrico acuoso al 70% y a continuación 4,8 g
de N-bromoacetamida. Se agita durante 30 minutos a +10°C. Se
vierte la solución de reacción en una solución de 40,8 g de
20 bicarbonato de potasio en 215 ml de agua y se trata del modo
usual. Después de recristalizar el producto bruto en cloruro
de metileno se obtienen 8,75 g de 6β-fluor-5α-bromo-3β-hidro-
xi-pregnan-20-ona de punto de fusión 168-170°C (con descompo-
sición); $[\alpha]_D^{25} = +4,8^{\circ}$ (en cloroformo).

376875



N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

5 1.- Procedimiento para la preparación de 5 α -bromo-6 β -
fluor-esteroides de las series del androstano y del pregnano
por reacción de adición de bromo-flúor en el doble enlace en
posición 5,6 de Δ^5 -esteroides con N-bromoacilamidas o N-bro
moacilimidas y fluoruro de hidrógeno, caracterizado porque la
reacción de adición de bromo-flúor se realiza con ácido fluor
hídrico acuoso en un disolvente exento de éter o de cetona.

10 2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5 α -BROMO-
6 β -FLUOR-ESTEROIDES".

Tal como se describe y reivindica en la presente Me-
moria Descriptiva, que consta de siete hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, 24 FEB 1970
CARLOS FERNÁNDEZ GONZÁLEZ
P.P.