

414653



CAS BE/8178

F.C. 25-IV - 75

Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>CO7C/A61K</u>

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6ALFA-METIL-9ALFA-FLUOR-11BETA,17ALFA-DIHIROXI-PREGNA-1,4-DIEN-3,20-DIONA", a favor de la firma italiana FARMILA - Farmaceutici Milano S.p.A., residente en SETTIMO MILANESE (Milano) Italia.

= . =

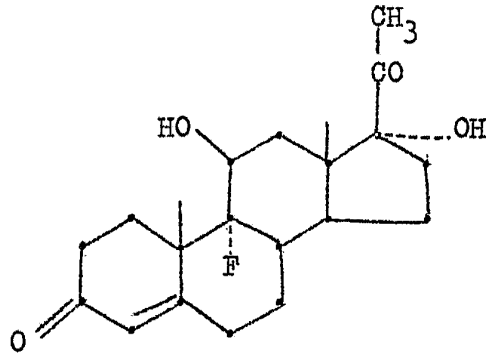
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la síntesis de derivados de 6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta-hidroxi de la 17alfa-hidroxiprogesterona.

- Estos compuestos, dotados de distintas propiedades
5. antiinflamatorias, encuentran empleo útil en dermatología y oftalmología, teniendo elevada actividad tópica con escasos efectos sistémicos, en particular, en oftalmología se prefieren a otros corticosteroides, por su característica de no influenciar la presión intraocular.
  10. Los intermediarios del procedimiento de preparación se indican en las fórmulas siguientes:



5.

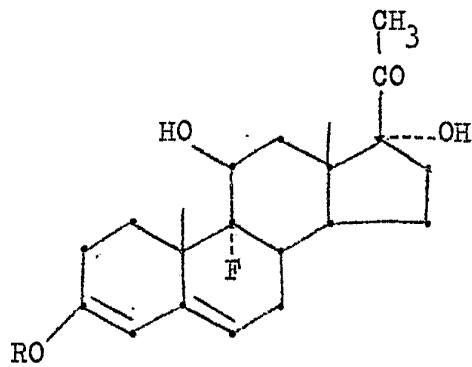


I

10.



15.



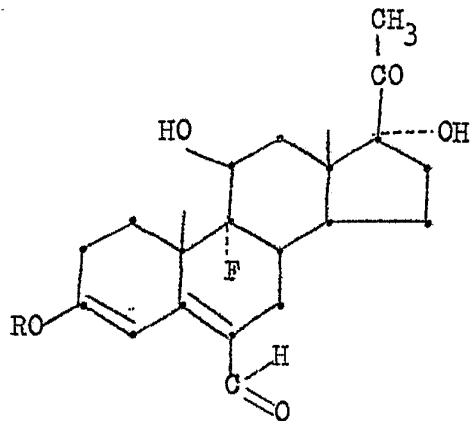
R=ME, EE

II

20.



25.

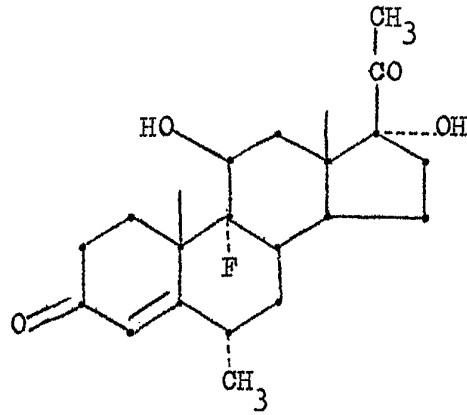


R=Me, EE

III



5.

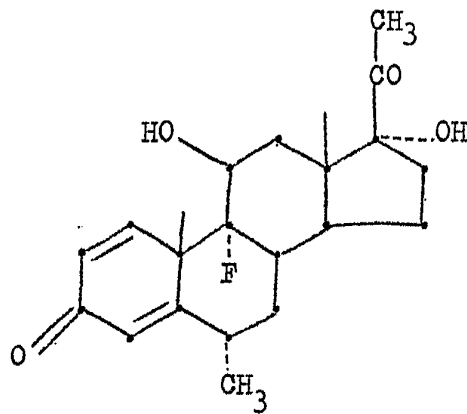


IV

10.



15.



V

20.

25.

donde

R indica un radical alquílico genérico de bajo peso molecular.



5. El método prevé el tratamiento de la 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona (I) [preparado como es indicado por J. Fried, J.E. Herz et al. en J. Am. Chem. Soc. 77, 1068, (1955)] con ortoformiato de metilo o de etilo en disolventes como dioxano o tetrahidrofurano, en presencia de un catalizador ácido como ácido p-toluensulfónico monohidrato, ácido sulfosalicílico, ácido perclórico, ácido adípico, para obtener el éter enólico correspondiente (II). Eteres enólicos de peso molecular más elevados se pueden
10. obtener mediante intercambio de la función eterea o por destilación azeotrópica.

15. El paso sucesivo prevé la formilación en C<sub>6</sub>, por ataque electrófilo del reactivo de Vilsmeier, preparado haciendo actuar una formamida con fosgeno o cloruro fosforílico, sobre el 3-alcoxi-3,5-dieno en medio anhidro, y sucesiva hidrólisis rápida del derivado intermediario imínico.

20. El reactivo de Vilsmeier se emplea en relación de 1,2-1,5 moles y relaciones aún más elevadas favorecen los rendimientos. El disolvente en general empleado es cloruro de metileno anhidro pero asimismo puede utilizarse utilmente el cloroformo. Para la preparación del reactivo de Vilsmeier se utiliza frecuentemente N,N-dimetilformamida pero puede substituirse por N-metilformanilida, N-formilpiperidina, N-formilmorfolina y N,N-dietil-formamida.

25. La 3-etoxi-6-formil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-3,5-dien-3,20-diona (III) así obtenida se hidrogena catalíticamente en forma sucesiva en una forma 1:1 de etanol-ácido acético en presencia de ciclohexeno como "donador de hi-





Asi se obtiene 10,1 gramos de 3-etoxi-9alfa-fluor-11beta, 17alfa-dihidroxi-pregna-3,5-dien-3,20-diona (II).

$\lambda_{max}$  240 m $\mu$  ( $\epsilon = 19500$ )

espectro I.R.:  $\nu_{max}$  3400 (OH) 1720 (20 ceto) 1655,1628

5. (3,5-dieno)

EJEMPLO 2

3-etoxi-5-formil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-3,5-dien-3,20-diona (III).

10. A una soluci3n de 7,2 mililitros de dimetilformamida anhidra y 6 mililitros de cloruro de metileno mantenida entre 0<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup>C, se adicionan gota a gota 5 mililitros de cloruro fosforilico destilado recientemente.

15. Inmediatamente se forma un precipitado blanco y despu3s de 5 minutos ulteriores se adiciona de una sola vez en soluci3n de 6 gramos de 3-etoxi-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-3,5-dieno-3,20-diona (II) en 35 mililitros de cloruro de metileno.

20. La mezcla se mantiene bajo agitaci3n a la misma temperatura por 1 hora, despu3s de lo cual se diluye con acetato de etilo.

Se lava con tres porciones de bicarbonato de sodio 1N y se deseca la fase org3nica ya neutra con sulfato de sodio anhidro.

25. Por 3ltimo se evapora bajo vacio hasta sequedad y se obtiene un residuo de 4,7 gramos de 3-etoxi-6-formil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-3,5-dien-3,20-diona (III) bruta.



$\lambda_{max}$  220  $m\mu$  ( $\epsilon = 9100$ ); 320  $m\mu$  ( $\epsilon = 13250$ )

espectro I.R.:  $\gamma$   $\begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{max} \end{matrix}$  3600 (OH) 1720 (20 ceto)  
1647, 1615, 1583 (6-formil-3-etoxi-3,5-dieno)

5. EJEMPLO 3

6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona(IV).

10. Una solución de 2,5 gramos de 3-etoxi-6-formil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-3,5-dien-3,20-diona (III) bruta en 25 mililitros de etanol, 25 mililitros de ácido acético y 5 mililitros de ciclohexeno, se calienta en reflujo bajo agitación en presencia de 0,75 gramos de paladio al 5% sobre carbón por 1½ hora.

15. El catalizador al final de tal período se separa por filtración; el filtrado límpido, después de dilución con agua, se extrae con 2% de cloruro de metileno.

Tras secado de los extractos con sulfato de sodio anhidro estos se concentran hasta sequedad .

20. El residuo obtenido, se cristaliza mediante acetona-hexano obteniendo 1,2 gramos de 6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta, 17alda-dihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona (IV) de punto de fusión 237-239°.

$[\alpha]_D + 103$  (acetona)

$\lambda_{max}$  241  $m\mu$  ( $\epsilon = 15700$ )

25. espectro I.R.:  $\gamma$   $\begin{matrix} \text{nujol} \\ \text{max} \end{matrix}$  3500 (OH) 1712 (20 ceto) 1660  
1610  $\Delta^4$  3-ceto)

EJEMPLO 4

6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-1,4-

4146538



dien-3,20-diona (V).

5. A una solución de 2,4 gramos de 6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona (IV) en 50 mililitros de dioxano, se adicionan 1,7 gramos de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinoma. La solución se lleva a la temperatura de reflujo y se mantiene en tales condiciones por 6 horas.

10. Se enfría a 15°C y se aparta por filtración y el precipitado de 2,3-dicloro-5,6-dicianohidroquinona que se separa .

El filtrado, reunido a las lavazas del panel, se evapora a pequeño volumen, se diluye con cloruro de metileno y se hace adsorber sobre 120 gramos de aluminio.

15. Se eluye con cloruro de metileno y la evaporación del disolvente proporciona 2,2 gramos de 6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (V) bruta que tras cristalización en acetona resulta el punto de fusión 292-295°C.

20.  $\lambda_{max}$  240 m $\mu$  ( $\epsilon = 15050$ )  
 espectro I.R. :  $\gamma_{max}^{nujol}$  3400 (OH) 1715 (20 ceto) 1660,  
 1615,1605 ( $\Delta^{1,4,3}$ -ceto)  
 $[\alpha]_D + 56^\circ$  (piridina)

25. Es facilmente intuible que esta invención no debe limitarse solamente a los detalles operativos exactos ilustrados ni a los compuestos citados y descritos, ya que modificaciones y equivalencias obvias resultaran claras a una persona experta en el ramo, y por consiguiente la invención viene solo limitada por las reivindicacio-



nes siguientes.

- . -

N O T A

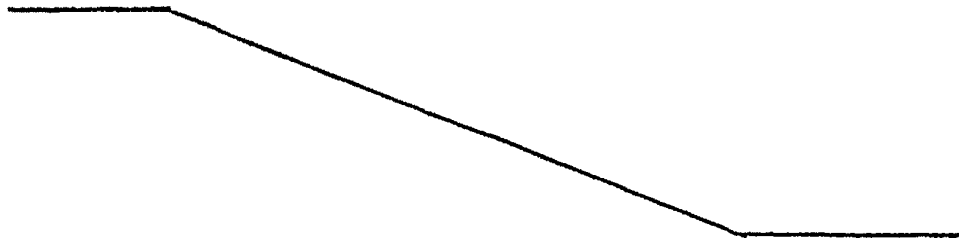
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de

5. patente italiana nº 22341 A/73 del 29 de Marzo de 1973.

1. Procedimiento para la preparación de 6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-1,4-

10. dien-3,20-diona de la fórmula (V), caracterizado por el hecho de que se trata la 9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona (I) con ortoformiato de metilo o de etilo en presencia de catalizadores ácidos; se formula el éter enólico (II) así obtenido por tratamiento con el reactivo de Vilsmeier y subsiguiente hidrólisis, obteniéndose la 3-etoxi-(o metoxi)-6-formil-

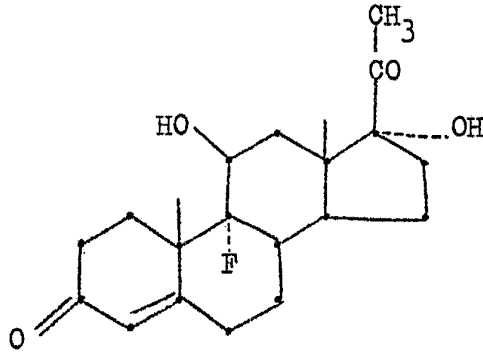
15. -9-alfa-fluor-11beta, 17alfa-dihidroxi-pregna-3,5-dien-3,20-diona (III); se hidrogena catalíticamente esta última, en presencia de un cesor de hidrógeno, para proporcionar 6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregn-4-en-3,20 diona (IV) y esta última se deshidrogena  
20. para proporcionar V, según el esquema



mf



5.

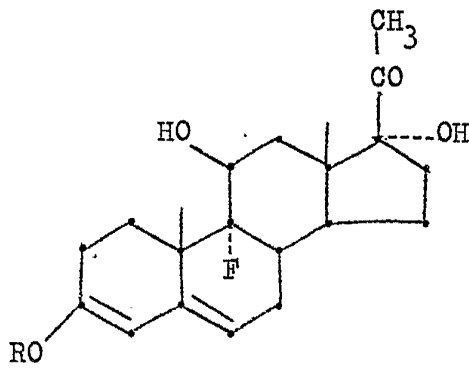


I

10.



15.



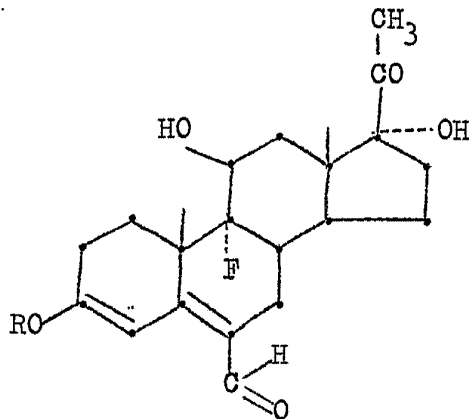
R=ME, EE

II

20.



25.



R=Me, EE

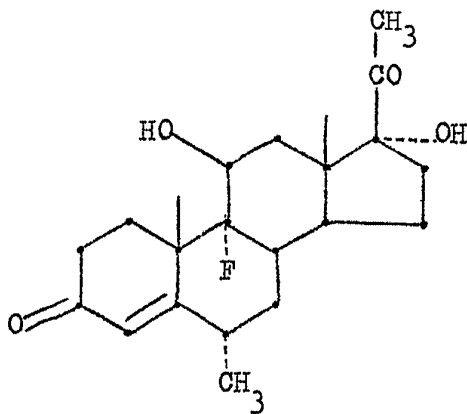
III

ME



8

5.

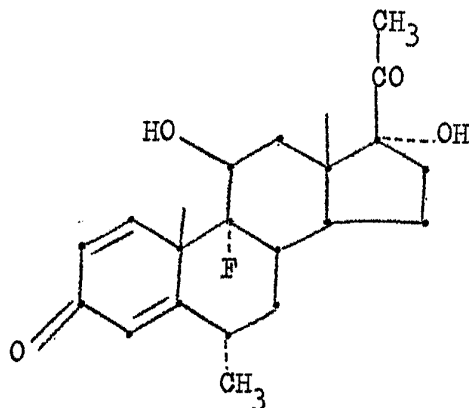


IV

10.



15.



V

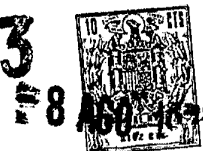
20.

25.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el éter enólico II resultante en la fase inicial se obtiene en disolvente como dioxano o

ME

414653



tetrahidrofurano, utilizando como catalizadores los ácidos p-toluensulfónico, sulfosalícico, perclórico o adípico,

5. 3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el reactivo de vilsmeier se utiliza en la relación de 1,2-1,5 moles por mol de éter lico (II).

10. 4. Procedimiento, según las reivindicaciones 1-3, caracterizado por el hecho de que la hidrogenación de (III) a (IV) se efectúa en mezcla 1:1 de ácido acético-etanol, utilizando ciclohexano como cesor de hidrógeno, y paladio sobre cartón o sobre BaSO<sub>4</sub> o rutenio sobre carbón, en cantidad de catalizadores.

15. 5. Procedimiento, según las reivindicaciones 1-4, caracterizado por el hecho de que la deshidrogenación de (IV) a (V) se efectúa por vía microbiológica, utilizando un caldeo de cultivo de Artrobacter Simplex ATCC 6946.

20. 6. Procedimiento, según las reivindicaciones 1-4, caracterizado por el hecho de que la deshidrogenación de (IV) a (V) se efectúa por vía química utilizando 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.

7. Procedimiento para la preparación de 6alfa-metil-9alfa-fluor-11beta,17alfa-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y

mc



escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 11 Mayo 1973

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: FELIPE PRIETO

ME