

AÑO

Expediente núm **23465**



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

234653

PATENTE DE invención

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una patente de invención
una **PATENTE DE** invención por 20 años, en España

a favor de CLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION

....., de nacionalidad
EE.UU. de América domiciliado en NEW YORK 22, N.Y.
calle de 460 Park Avenue núm.

por:

« PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTEROIDE »
.....
.....

Nº 333

Agente Sr. Ungría.

3 ABR 1956



234653

234653

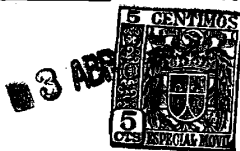
MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a
la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a fa-
vor de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, de nacionali-
dad norteamericana, residente en 460 Park Avenue, NEW YORK
22 (N.Y. - EE.UU.), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARA-
CION DE UN ESTEROIDE".

Prioridad: Solicitud de Patente norteamericana Serial No
585,155, del 16 de Mayo de 1956.

Inventores: JOSEF EDWARD HERZ y JOSEF FRIED, ambos de nacio-
nalidad norteamericana.



234653

5.- La presente invención se refiere a la síntesis de varios esteroides, y tiene por objeto proporcionar (I) un procedimiento ventajoso para la preparación de esteroides de la serie de pregnano (incluyendo el pregneno y el pregnadieno) teniendo un sustituyente de 21-fluoro, un sustituyente de 9-alfa-halógeno y un sustituyente de 11-ceto o 11-beta-hidroxi; (II) ciertos compuestos nuevos útiles por sí mismos como esteroides fisiológicamente activos; y (III) ciertos esteroides nuevos útiles en la preparación de dichos esteroides fisiológicamente activos.

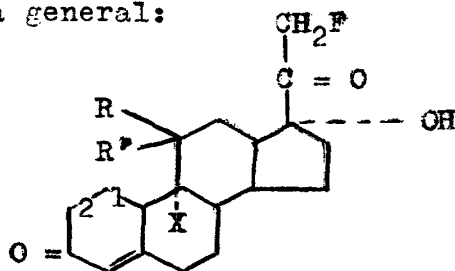
10.- El procedimiento de la presente invención comprende esencialmente: (a) reaccionar un esteroide de 21-alcanosulfoniloxi (o 21-cloro o bromo) de la serie de pregnano teniendo un sustituyente de 9-beta,11-beta-epoxi con fluoruro potásico para formar el correspondiente derivado de 21-fluoro; (b) convertir este último en el correspondiente derivado de 9-alfa-halo-11-beta-hidroxi por tratamiento con un hidrácido; y (c) si se desea, oxidar el derivado de 9-alfa-halo-11-beta-hidroxi a su derivado de 9-alfa-halo-11-ceto.

15.- Un procedimiento alternativo dentro del alcance de esta invención implica la conversión directa de un esteroide de 21-alcanosulfoniloxi (o 21-cloro o bromo) de la serie de pregnano teniendo un sustituyente de 9-alfa-fluoro y otro de 11-beta-hidroxi o 11-ceto al correspondiente derivado de 21-fluoro y, si se emplea un esteroide 11-beta-hidroxi como materia de partida y se desea un esteroide de 11-ceto, oxidar este último al correspondiente derivado de 11-ceto.

20.- Los nuevos compuestos de esta invención comprenden: (A) esteroides de 21-fluoro-9-beta,11-beta-epoxi de la serie de pregnano y (B) esteroides de 21-fluoro-9-alfa-halo-11-beta-hidroxi (o 11-ceto) de la serie de pregnano.

25.- Los esteroides activos preferidos que se pueden preparar por el procedimiento de esta invención son los comprendidos por la fórmula general:

30.-

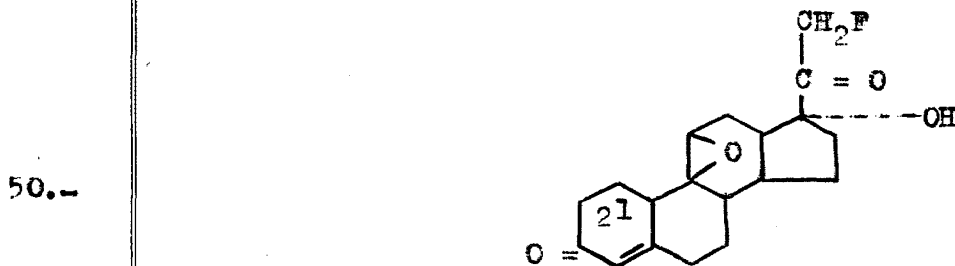




234653

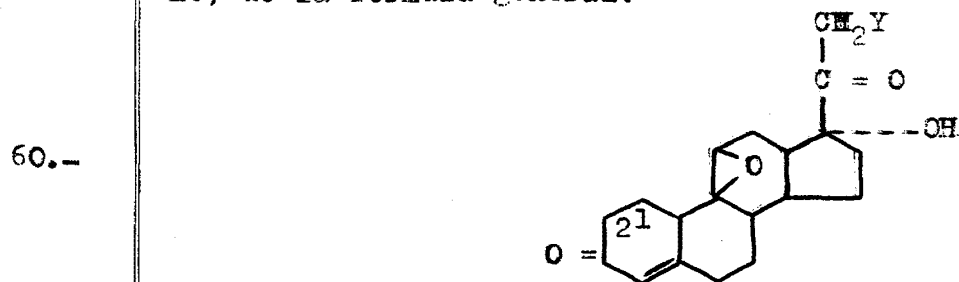
40.- donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble, R es hidrógeno, R' es beta-hidroxi, o juntos R y R' es ceto, y X es halógeno.

45.- Los esteroides intermedios preferidos de esta invención, utilizables en la preparación de los esteroides activos finales, son los de la fórmula general:



donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble.

55.- Estos esteroides intermedios se preparan de los correspondientes derivados de 21-alcanosulfoniloxi (o cloro o bromo) de la fórmula general:



65.- donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble e Y es alcanosulfoniloxi (preferentemente un alcanosulfoniloxi inferior tal como mexiloxi), cloro o bromo por reacción del mismo con fluoruro potásico. Esta reacción preferentemente se efectúa en un disolvente orgánico de elevada constante dieléctrica, tal como dimetilformamida o dimetilsulfoxido, óptimamente a una temperatura elevada, siendo preferida una gama de temperatura de 100-130°C.

70.- Las materias de partida convenientes utilizables en la primera etapa de este procedimiento incluyen: los ésteres ácidos 21-alcanosulfónicos de 9-beta,11-beta-epoxi- Δ^4 -pregneno-17-alfa,21-diol-3,20-diona (v.g., el 21-mesilato) y 9-beta,11-beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa,21--diol-3,20-diona: 21-cloro-9-beta,11-beta-epoxi- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,20-diona; 21-cloro-9-beta,11-beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,20-diona; 21-bromo-9-beta,11-beta-epoxi- Δ^4 -pregneno-17-



80.- alfa-ol--3,20-diona; y 21-bromo-9-beta,11-beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,20-diona.

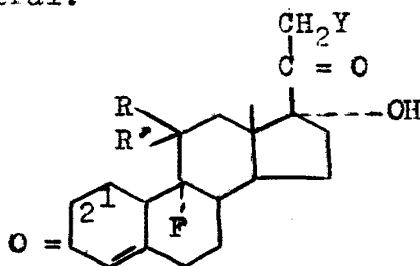
Los resultantes esteroides de 21-fluoro-9-beta,11-beta-epoxi a continuación se reaccionan con hidrácido (v.g., ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o

85.- ácido iodhídrico) para producir el correspondiente derivado de esteroide de 9-alfa-halo-11-beta-hidroxi. Estos esteroides de 11-beta-hidroxi pueden ahora ser oxidados, si se desea, de la manera usual, como por tratamiento con un compuesto de cromo hexavalente (v.g., ácido crómico) en un

90.- medio ácido (v.g., ácido acético glacial) para producir el correspondiente derivado de 9-alfa-halo-11-ceto.

Los compuestos de 9-alfa,21-difluoro de esta invención pueden asimismo ser preparados directamente de los correspondientes derivados de 21-alcanosulfoniloxi (o cloro o bromo) de la fórmula general:

95.-



100.-

donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble, y R, R' e Y son, según se ha definido anteriormente, por reacción de los mismos con fluoruro potásico. Esta reacción, preferentemente, se efectúa en un disolvente orgánico de elevada constante dieléctrica, como dimetilformamida o dimetilsulfóxido, óptimamente a una temperatura elevada (v.g., de 100-130°C.). Si el esteroide de partida contiene un grupo de 11-beta-hidroxi, y un esteroide de 11-ceto es el producto final deseado, el primero puede ser oxidado de la manera usual, como por tratamiento con ácido crómico en ácido acético glacial.

105.-

Los esteroides de partida convenientes para esta variante del procedimiento incluyen: los ésteres de ácido 21-alcanosulfónico de 9-alfa-fluorhidrocortisona (v.g., el 21-mesilato), 9-alfa-fluorcortisona, 9-alfa-fluoro-1-dehidrohidrocortisona, y 9-alfa-fluoro-1-dehidrohidrocortisona; 9-alfa-fluoro-21-cloro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona; 9-alfa-fluoro-21-cloro- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,11,20-triona;

110.-

115.-

Los esteroides de partida convenientes para esta variante del procedimiento incluyen: los ésteres de ácido 21-alcanosulfónico de 9-alfa-fluorhidrocortisona (v.g., el 21-mesilato), 9-alfa-fluorcortisona, 9-alfa-fluoro-1-dehidrohidrocortisona, y 9-alfa-fluoro-1-dehidrohidrocortisona; 9-alfa-fluoro-21-cloro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona; 9-alfa-fluoro-21-cloro- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,11,20-triona;



- 120.- 9-alfa-fluoro-21-cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona; 9-alfa-fluoro-21-cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 9-alfa-fluoro-21-bromo- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona; 9-alfa-fluoro-21-bromo- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 9-alfa-fluoro-21-bromo- $\Delta^{1,4}$
- 125.- -pregnadieno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona; y 9-alfa-fluoro-21-bromo- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,11,20-triona.

Los 21-fluoro-9-beta,11-beta-epóxidos de esta invención asimismo pueden prepararse de los correspondientes derivados de 21-Y-11-beta-hidroxi (donde Y es según anteriormente se ha definido) por una serie de etapas que comprende la reacción de estos derivados con fluoruro potásico en un disolvente orgánico de elevada constante dieléctrica para producir el correspondiente derivado de 21-fluoro-11-beta-hidroxi.

- 130.- tratamiento de este último con un cloruro de alcanosulfonil

- 135.- (v.g., cloruro de mesilo) para producir el correspondiente derivado de 21-fluoro- $\Delta^{9(11)}$, la reacción de este derivado con una bromamida o imida (v.g., N-bromacetamida) para formar el correspondiente derivado de 9-alfa-bromo-21-fluoro-11-beta-hidroxi, y finalmente el tratamiento del compuesto

- 140.- de 9-alfa-bromo con una sal de una base fuerte y ácido débil (v.g., acetato potásico), para dar el derivado de 21-fluoro-9-beta,11-beta-epoxi. El intermedio de 21-fluoro- $\Delta^{9(11)}$ asimismo puede ser formado del correspondiente derivado de 11-alfa,21-dihidroxi di(éster de ácido alcanosulfónico)

- 145.- (v.g., 11-alfa,21-dimesiloxi) por tratamiento del último con fluoruro potásico en un disolvente orgánico de elevada constante dieléctrica.

Los esteroides de 21-fluoro-9-alfa-halo-11-beta-hidroxi (o 11-ceto) del pregnano (incluyendo el pregneno y el pregnadieno) de esta invención son esteroides fisiológicamente

- 150.- activos que poseen actividad glucocorticoide. Así pues, los nuevos esteroides de 9-alfa-halo de esta invención pueden ser administrados en lugar de, y de la misma manera como, la cortisona o hidrocortisona en el tratamiento de la artritis reumatoide y dermatomiositis. La dosis para tal administración es, desde luego, dependiente de la actividad relativa del compuesto.

- 155.- Los Ejemplos siguientes ilustran la invención (siendo todas las temperaturas en centígrados):



234653

160.-

Ejemplo 1

9-alfa,21-difluoro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-
-alfa-diol-3,20-diona

165.-

A una solución de 200 mg. de 9-alfa-fluorohidrocortisona, 21-mesilato en 5 ml. de dimetilformamida redestilada se agregan 200 mg. de fluoro potásico anhídrido y la resultante suspensión se calienta con agitación a 110° durante 18 horas. La mezcla se concentra a un pequeño volumen, sacada en agua y extraída con acetato etílico. El extracto de acetato etílico, a su vez, se extrae con agua y se separa el

170.-

disolvente in vacuo. El residuo se tritura con cloroformo y el precipitado de cloroformo insoluble se recrystaliza de alcohol al 95%. La 9-alfa,21-difluoro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona pura posee las siguientes propiedades: p.f. aprox. 259-261°; $[\alpha]_D^{23} +147°$ (c, 0.3 en dioxano), +134° (c, 0.53 en acetona); $\lambda_{alc.}^{máx.}$ 239 m μ ($\epsilon = 16,400$), $\lambda_{Nujol}^{máx.}$ 2.89 μ , 3.04 μ , 5.84 μ , 6.01-6.05 μ .

175.-

Análisis: Calcul. para $C_{21}H_{28}O_4F_2$ (382.43): C, 65.95; H, 7.38; F, 9.94. Encontr.: C, 65.96; H, 7.43; F, 9.87.

180.-

La 9-alfa,21-difluoro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona posee aproximadamente de 5 a 7 veces la actividad del acetato de cortisona en el ensayo de glucógeno de hígado.

185.-

Por concentración de la solución de cloroformo, del cual el compuesto de 21-fluoro insoluble ha sido separado, in vacuo y la recrystalización del residuo de etanol al 95%, se obtiene un producto teniendo las siguientes propiedades: p.f. aprox. 272-274°; $[\alpha]_D^{23} +162°$ (c, 0.57 en cloroformo); $\lambda_{alc.}^{máx.}$ 237 m μ ($\epsilon = 18,300$); $\lambda_{Nujol}^{máx.}$ 3.00 μ , 6.05 μ , 6.10 μ , 6.19 μ .

190.-

Análisis: Calc. para $C_{21}H_{27}O_4F$ (362.43: C, 69.61; H, 7.51; F, 5.37. Encontr.: C, 69.77; H, 7.77; F, 5.65.

El procedimiento del Ejemplo 1 puede efectuarse con dimetilsulfóxido en lugar de dimetilformamida para conseguir los mismos resultados.

195.-

Ejemplo 2

9-alfa,21-difluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-
-beta,17-alfa-diol-3,20-diona

A una solución de 217 mg. de 9-alfa-fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-beta,17-alfa,21-triol-3,20-diona 21-mesilato en 10 ml. de dimetilformamida se agregan 220. mg. de fluoruro po-



234653

200.- tásico anhídrido. Las condiciones de reacción son las mismas que en el Ejemplo 1. El residuo del extracto de acetato-etílico se tritura con cloroformo y el polvo insoluble se recristaliza de etanol al 95%. La resultante 9-alfa,21-difluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona pura tiene las siguientes propiedades: p.f. aprox. 281-283°;

205.- λ_{D}^{23} + 115° (c, 0.35 en dioxano); $\lambda_{\text{alc.}}^{\text{alc.}}$ 238 m μ ($\epsilon = 15,500$); $\lambda_{\text{Nujol}}^{\text{Nujol}}$ máx. 3.03 μ , 5.75 μ , 6.05 μ , 6.21 μ , 6.26 μ

Análisis: Calc. para $C_{21}H_{26}O_4F_2$ (380.41): C, 66.30; H, 6.79; F, 9.99. Encontr.: C, 65.90; H, 7.17; F, 9.79.

210.- La 9-alfa,21-difluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona posee aproximadamente 15 veces la actividad del acetato de cortisona en el ensayo de glucógeno de hígado de rata.

215.- Del filtrado de cloroformo del precitado compuesto de 21-fluoro se aísla por evaporación del disolvente in vacuo y recristalización de etanol al 95%, un compuesto de estructura similar al obtenido en la segunda parte del Ejemplo 1, pero que contiene un enlace doble adicional en la 1,2-posición. Sus propiedades son como sigue: p.f. aprox. 227-228°;

220.- λ_{D}^{23} + 181° (c, 0.47 en cloroformo); $\lambda_{\text{Nujol}}^{\text{Nujol}}$ máx. 2.95 μ , 5.52 μ , 6.04 μ , 6.17 μ , 6.24 μ .

Ejemplo 3

9-alfa,21-difluoro- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,11,20-triona

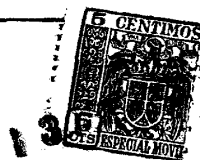
225.- A una solución de 100 mg. de 9-alfa,21-difluoro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona en 5 ml. de ácido acético glacial se agrega una solución de 40 mg. de ácido crómico en 4 ml. de ácido acético. Media hora más tarde, se agrega 0.5 ml. de metanol, y la mezcla resultante se concentra in vacuo. El residuo se saca en agua y se extrae con acetato etílico. Después de su secado sobre sulfato sódico y la evaporación del disolvente in vacuo, el residuo se cristaliza de etanol al 95% para dar 9-alfa,21-difluoro- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,11,20-triona pura.

235.-

Ejemplo 4

9-alfa,21-difluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,11,20-triona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero substituyendo 9-alfa,21-difluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-beta,17-alfa



234653

240.- -diol-3,20-diona por la 9-alfa,21-difluoro- Δ^4 -pregneno-11--beta,17-alfa-diol-3,20-diona, se obtiene 9-alfa,21-difluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,11,20-triona.

Ejemplo 5

245.- 21-fluoro-9-beta,11-beta-epoxi- Δ^4 -pregneno
--17-alfa-ol--3,20-diona

250.- 200 mg. de 9-beta,11-beta-epoxi- Δ^4 -pregneno-17-alfa,21-diol-3,20-diona 21-mesilato y 200 mg. de fluoruro potásico anhídrido se reaccionan en 12 ml. de dimetilformamida recién destilada, según se describió en el Ejemplo 1. Dos recristalizaciones del residuo total del extracto de acetato etílico de acetona-hexano produce 21-fluoro-9-beta,11-beta-epoxi- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,20-diona con las siguientes propiedades: p.f. aprox. 245-246°; α_D^{23} -11.50° (c, 0.37 en acetona); $\lambda_{alc.}^{max.}$ 243 m μ (ϵ = 15,500); $\lambda_{Nujol}^{max.}$ 2.87 μ , 5.80 μ , 6.10 μ .

255.- Análisis: Calcul. para C₂₁H₂₇O₄F (362.43): C, 69.59; H, 7.51; F, 5.24. Encontr.: C, 69.50; H, 7.63; F, 5.26.

Ejemplo 6

260.- 21-fluoro-9-beta,11-beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,20-diona

265.- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, pero substituyendo 9-beta,11-beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa,21-diol-3,20-diona 21-mesilato por el mesilato del Ejemplo, se obtiene 21-fluoro-9-beta,11-beta- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,20-diona.

Ejemplo 7

270.- 9-alfa-cloro-21-fluoro- Δ^4 -pregneno-11-beta,
17-alfa-diol-3,20-diona

275.- A una solución de 42 mg. de 21-fluoro-9-beta,11-beta-epoxi- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,20-diona en acetona se agrega, a 0°, 1.8 ml. de ácido de 0.5N clorhídrico. Después de 60 minutos, se agregan hielo y bicarbonato diluido para agotar el exceso de ácido; y después de la separación de las capas, la solución de acetona se lava con agua, se seca encima de sulfato sódico y se evapora hasta la sequedad. El residuo cristalino se recristaliza de etanol al 95% para dar 9-alfa--cloro-21-fluoro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona..

De modo análogo, substituyendo una cantidad equivalente

234653



280.- De ácido bromhídrico o iodhídrico por ácido clorhídrico en el procedimiento del Ejemplo 7, se preparan, respectivamente, los derivados 9-alfa-bromo y 9-alfa-iodo.

Ejemplo 8

285.- 9-alfa-cloro-21-fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-beta, 17-alfa-diol-3,20-diona

290.- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, pero substituyendo 21-fluoro-9-beta,11-beta-epoxi- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,20-diona por el epóxido del Ejemplo, se obtiene 9-alfa-cloro-21-fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona.

Ejemplo 9

295.- 9-alfa-cloro-21-fluoro- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,11,20-triona

De modo análogo, 9-alfa-cloro-21-fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona; 9-alfa-bromo-21-fluoro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona; y 9-alfa-iodo-21-fluoro- Δ^4 -pregneno-11-beta,17-alfa-diol-3,20-diona pueden ser convertidos en 9-alfa-cloro-21-fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-17-alfa-ol-3,11,20-triona; 9-alfa-bromo-21-fluoro- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,11,20-triona; y 9-alfa-iodo-21-fluoro- Δ^4 -pregneno-17-alfa-ol-3,11,20-triona, respectivamente.

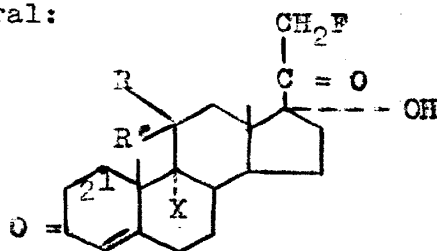
300.- La invención puede ser realizada de otras maneras distintas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

305.-

310.- N O T A

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

315.- 1) Procedimiento para la preparación de un esteroide, de la fórmula general:



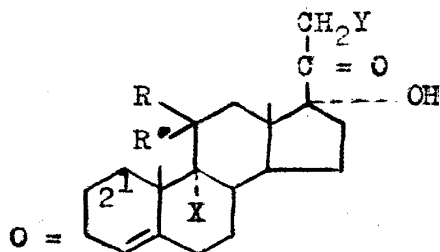
234653

3 ABR 1953



320.- donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble, R es hidrógeno, R' es beta-hidroxi y juntos R y R' es ceto, y X es halógeno, lo que comprende reaccionar un esteroide de la fórmula general:

325.-



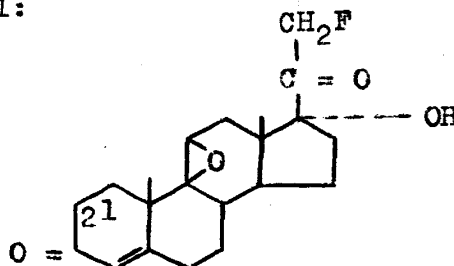
330.-

donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble, Y seleccionada del grupo que consiste en alcano sulfonyloxi, cloro y bromo, y R, R' y X son según se ha definido anteriormente, con fluoruro potásico en un disolvente orgánico de elevada constante dieléctrica.

335.-

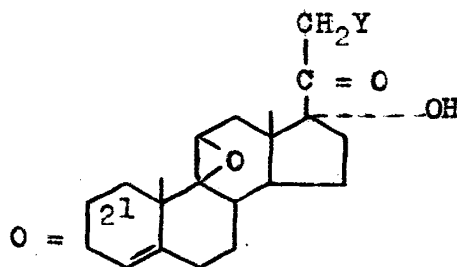
2) Procedimiento para la preparación de un esteroide de la fórmula general:

340.-



donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble, que comprende reaccionar un esteroide de la fórmula general:

345.-



350.-

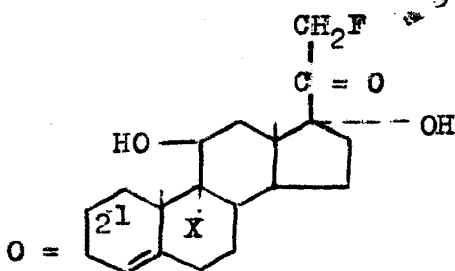
donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble e Y seleccionado del grupo que consiste en alcano sulfonyloxi, cloro y bromo, con fluoruro potásico en un disolvente orgánico de elevada constante dieléctrica.

355.-

3) Procedimiento para la preparación de un esteroide de la fórmula general:



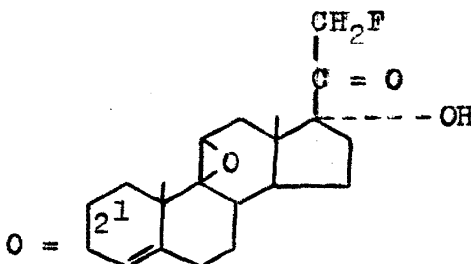
360.-



365.-

donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble y X es halógeno, que comprende tratar un esteroide de la fórmula general:

370.-



375.-

donde la 1,2-posición es saturada o de enlace doble con un hidrácido.

380.-

4) Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTEROIDE".

Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de once páginas escritas a máquina.

Madrid, a 3 de Abril de 1957

ALFONSO UNGRIA