

AÑO 1958

Expediente núm.

242594



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION

, de nacionalidad

norteamericana

domiciliado en 460 Park Avenue,

10010 Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América.

por:

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROIDES"

Nº 8595

Agente Sr. ELZABURU

P - 17.132.-

U.S. Ser Num. 617205 y
714.047

242594



MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 460 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

” UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROIDES ”

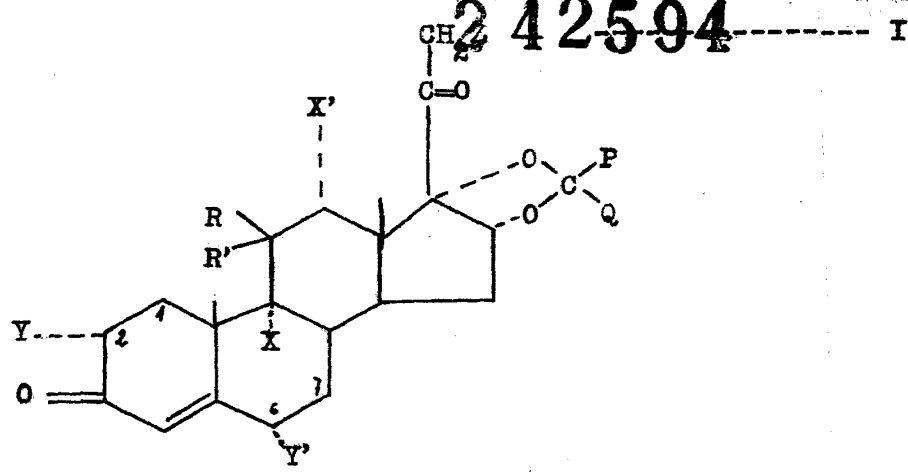
Este invento se refiere y tiene por objeto conseguir un método de preparación de esteroides fisiológicamente activos y está relacionado con los esteroides fisiológicamente activos así producidos.

5

Los esteroides de este invento comprenden los $16\alpha, 17\alpha$ -acetales y cetales de $16\alpha, 17\alpha$ -dihidroxi-esteroides con aldehidos o cetonas y más en particular esteroides de la fórmula general:



2 42594



5

10

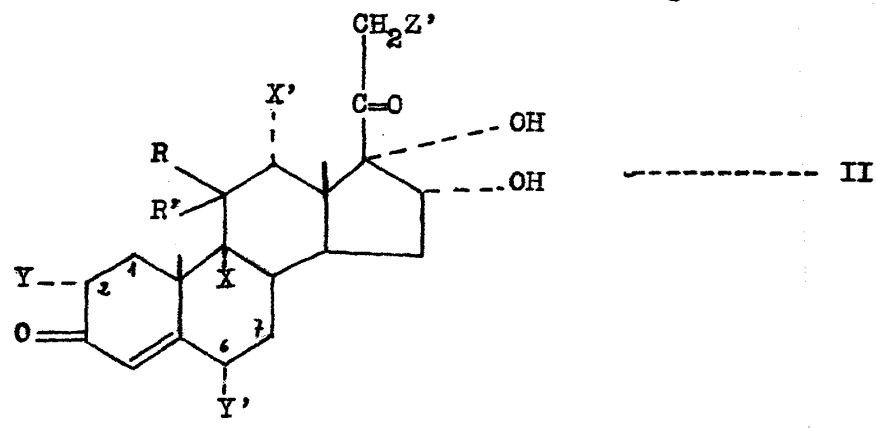
15

20

en la que las posiciones 1,2 y 6,7 están saturadas o unidas por un doble enlace; R es hidrógeno, R' es β -hidroxi o R y R' juntos son un grupo ceto; X y X' representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxilo inferior siendo hidrógeno por lo menos una de las X; Y e Y' son hidrógeno o metilo; Z es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o aciloxilo; P es hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical aromático monocíclico, un radical aromático monocíclico-alquilo inferior, un radical heterocíclico monocíclico, o un radical heterocíclico monocíclico-alquilo inferior; Q es hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical aromático monocíclico, un radical aromático monocíclico-alquilo inferior, un radical heterocíclico monocíclico, o un radical heterocíclico monocíclico-alquilo inferior; o bien P y Q juntos son un grupo alquileno.

25

Los compuestos de este invento se preparan mediante la interacción de un esteroide reaccionante de fórmula general:



2 4 2 5 9 4



en la que las posiciones 1,2 y 6,7 están saturadas o unidas por un doble enlace; R, R', X, X', Y e Y' tienen la significación antes indicada y Z' es hidrógeno, halógeno o hidroxilo, con un aldehído o cetona de fórmula: $O = C \begin{matrix} \nearrow P \\ \searrow Q \end{matrix}$, en la que P y Q tienen la significación antes indicada, y recuperación del acetal, cetal o derivado de alquilideno resultante. La reacción se realiza preferentemente tratando una suspensión o solución del esteroide en el aldehído o cetona (o en un disolvente orgánico si el aldehído o cetona es sólido) con un catalizador ácido (por ejemplo, ácido perclórico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, etc.) neutralizando el ácido y recuperando el acetal, cetal o derivado alquilidénico formado.

Entre los esteroides apropiados como productos de partida que pueden utilizarse en el procedimiento de este invento pueden mencionarse la 16 α -hidroxihidrocortisona, 16 α -hidroxicortisona, 16 α -hidroxiprednisolona, 16 α -hidroxiprednisona, 9 α -halo-16 α -hidroxihidrocortisona (por ejemplo la 9 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona), 9 α -halo-16 α -hidroxicortisona, 9 α -halo-16 α -hidroxiprednisolona (por ejemplo, 9 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona), 9 α -halo-16 α -hidroxiprednisona, 12 α -halo-16 α -hidroxihidrocortisona (por ejemplo, 12 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona), 12 α -halo-16 α -hidroxicortisona (por ejemplo, 12 α -cloro-16 α -hidroxihidrocortisona), 12 α -halo-16 α -hidroxiprednisolona, 12 α -halo-16 α -hidroxiprednisona, 6 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona, 6 α -metil-16 α -hidroxicortisona, 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona, 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisona, 2 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona, 2 α -metil-16 α -hidroxicortisona, 9 α -halo-6 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona (por ejemplo, 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona), 9 α -halo-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona (por ejemplo, 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona), 16 α -

2 4 2 5 9 4



5 hidroxí-6-dehidroprednisolona, 9 α -halo-16 α -hidroxí-6-dehidroprednisolona, 11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona, 11-ceto-16 α , 17 α -dihidroxiprogesterona, 11 β ,16 α ,17 α -trihidroxí-1-dehidroprogesterona, 11-ceto-16 α ,17 α -dihidroxí-1-dehidroprogesterona,
10 9 α -halo-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona (por ejemplo, 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxí-progesterona), 9 α -halo-11 β , 16 α ,17 α -trihidroxí-1-dehidroprogesterona (por ejemplo, 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxí-1-dehidroprogesterona), 12 α -halo-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona (por ejemplo, 12 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona), 12 α -halo-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxí-1-dehidroprogesterona (por ejemplo, 12 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxí-1-dehidroprogesterona), 21-halo-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona (por ejemplo, 21-fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona), 21-halo-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxí-1-dehidroprogesterona, 9 α ,21-dihalo-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona (por ejemplo, 9 α ,21-difluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona) y 9 α ,21-dihalo-6 α -metil-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxí-1-dehidroprogesterona.

20 Como esteroides reaccionantes se prefieren en particular aquéllos en los que la posición 1,2 está o bien saturada o bien con doble enlace, R es hidrógeno, R' es β -hidroxilo o R y R' juntos es un grupo ceto; X y X' son hidrógeno, cloro o fluor, siendo por lo menos una X hidrógeno; Y e Y' son hidrógeno; y Z' es hidrógeno o hidroxilo.

25 En aquéllos casos en que los esteroides de partida reaccionantes sean nuevos compuestos, pueden prepararse a partir de los correspondientes 16-desoxi-derivados sometiendo los últimos a la acción oxigenante de un microorganismo como el Streptomyces roseochromogenus de acuerdo con el método descrito en la solicitud
30 de patente americana de Josef Fried y colaboradores, Serial No.

2 42594



453.411, presentada el 31 de agosto de 1954.

Entre los aldehidos y cetonas apropiados como productos reaccionantes se incluyen aldehidos como el formaldehido (paraldehido), trioximetileno, propanal, y hexanal; di(alquilo inferior) cetonas, como la acetona, dietilcetona, dibutilcetona, metiletilcetona, y metilisobutilcetona; y cicloalcanonas, como la ciclo-
5 pentanona, ciclohexanona, suberona y ciclodexanona, aldehidos aromáticos monocíclicos, como el benzaldehido, halobenzaldehidos (por ejemplo, p-clorobenzaldehido), alcoxi inferior-benzaldehidos (por ejemplo, o-anisaldehido), di(alcoxi inferior)benzaldehidos (por ejemplo, veratraldehido), hidroxibenzaldehidos (por ejemplo, salicilaldehido), dihidroxi-benzaldehidos (por ejemplo, resorcilaldehido) alquilo inferior-benzaldehidos (por ejemplo, m-tolualdehido y p-etilbenzaldehido), di(alquilo inferior)-benzaldehidos (por ejemplo, o-p-dimetilbenzaldehido), nitrobenzaldehidos, acilamido-
10 benzaldehidos (por ejemplo, N-acetilantranilaldehido) y ciano-benzaldehidos; alcanales inferiores aromático-monocíclicos, como el fenilacetaldehido, α -fenilpropionaldehido, β -fenilpropionaldehido, γ -fenilbutiraldehido y halo-, alcoxi inferior, hidroxi-,
15 alquilo inferior, nitro-, acilamido- y ciano-derivados de los mismos con sustitución aromática; aldehidos heterocíclicos monocíclicos, como los aldehidos picolínicos, furfural, tiofeno-carbonales, y halo-, alcoxi inferior, hidroxi-, alquilo inferior, nitro, y ciano-derivados de los mismos; alcanales inferiores heterocíclico-
20 monocíclicos; cetonas aromáticas monocíclicas, como la acetofenona, propiofenona, butirofenona, valerofenona, isocaprofenona, halofenil alquilo inferior-cetonas (por ejemplo, p-cloroacetofenona), (alcoxi inferior)fenil-alquilo inferior-cetona (por ejemplo, p-anisilmetil-cetona), di(alcoxi inferior)fenil-alquilo inferior-cetonas, hidroxifenil-alquilo inferior-cetonas, dihidroxifenil-alquilo in-
25
30

24254



ferior-cetonas (por ejemplo, resacetofenona), (alquilo inferior) fenil-alquilo inferior-cetonas (por ejemplo, metil-p-tolil-cetona), di(alquilo inferior)fenil-alquilo inferior-cetonas (o,p-xilil-metil-cetona), nitrofenil-alquilo inferior-cetonas (por ejemplo, p-nitroacetofenona), acilamidofenil-alquilo inferior-cetonas (por ejemplo, acetilanilinas), y cianofenil-alquilo inferior-cetonas; benzofenona y halo-, alcoxi inferior, hidroxil-, alquilo inferior, nitro-, acilamido- y ciano-derivados mono o bis-sustituídos de la misma; alcanonas inferiores aromático-monocíclicas, como la 1-fenil-3-butanona y la 1-fenil-4-pentanona y derivados de las mismas con sustituyentes aromáticos; cetonas heterocíclicas monocíclicas, como el 2-acetil-furano, 2-benzoil-furano y 2-acetil-tiofeno; y alcanonas inferiores heterocíclicomonocíclicas.

Si el producto deseado es un éster en 21, puede acilarse el correspondiente 21-hidroxi-esteroide de la manera usual. Por tanto, para preparar los 21-aciloxi-derivados preferidos, en los que el radical acilo corresponde al radical acilo de un ácido carboxílico hidrocarbonado de menos de 10 átomos de carbono, se emplea como producto reaccionante el halogenuro de acilo o anhídrido de ácido de un ácido alcanico inferior (como por ejemplo, acético, propiónico y terc-butírico), un ácido aril-carboxílico monocíclico (por ejemplo, ácido benzoico y toluico), un ácido aril-alcanico inferior monocíclico (por ejemplo, el ácido fenil-acético y β -fenilpropiónico), un ácido alquenoico inferior, un ácido cicloalcanocarboxílico o un ácido cicloalquencarboxílico.

Todos los compuestos de este invento son sustancias fisiológicamente activas que poseen actividad glucocorticoide y antiinflamatoria y por tanto pueden utilizarse en lugar de los glucocorticoides conocidos como las hidrocortisona y cortisona en el trata-



242594

miento de la artritis reumatoide, para cuya aplicación pueden administrarse del mismo modo que la hidrocortisona, por ejemplo, ajustándose la dosis a la potencia relativa del esteroide particular.

5 Los ejemplos que siguen son ilustrativos del invento (todas las temperaturas son en grados centígrados):

EJEMPLO 1

10 16 α -17 α -isopropiliden-triamcinolona (16 α ,17 α -isopropiliden-9 α -fluoro- Δ ^{1,4}-pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona

15 A una suspensión de 500 mg de triamcinolona en 75 ml de acetona se le añaden 0,05 ml de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Durante este período, los cristales se disuelven gradualmente, la solución clara se neutraliza con bicarbonato diluido y la acetona se elimina en vacío. La suspensión cristalina resultante se filtra y los cristales se lavan con agua. El material seco (unos 523 mg) funde a unos 275-278°. Por recristalización de alcohol de 95% se obtiene el acetonuro puro que tiene las propiedades siguientes: p.f.

20 aproximadamente 288-290°; $[\alpha]_D^{23} + 109^\circ$ (c, 0,75 en CHCl₃):
 λ alc. 237,5 ($\epsilon = 16.000$); λ Nujol max. 2,94, 5,83, 5,99, 6,17, 6,21 μ

25 Análisis: calculado para C₂₄H₃₁O₆F (434,49): C, 66,34; H, 7,19. Encontrado: C, 65,95; H, 7,43.

Este compuesto posee unas 20 veces la actividad del acetato de cortisona en el ensayo de glucógeno en hígado de rata y unas 30 veces la actividad del cortisol en el ensayo antiinflamatorio con algodón.



EJEMPLO 2

2 4 2 5 9 4

A una suspensión de 500 mg de triamcinolona en 75 ml de acetona se le añaden 0,05 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Se trata a continuación según se describe en el ejemplo 1 y se obtiene la acetimida de la triamcinolona pura que funde a 283-285°.

EJEMPLO 3

Una suspensión que contenía 100 mg de triamcinolona y 50 mg de ácido p-toluen-sulfónico en 15 ml de acetona se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. La solución transparente se trató como se describe en el ejemplo 1, dando el acetonuro puro que tenía las mismas propiedades.

EJEMPLO 4

21-acetato de 16 α , 17 α -isopropiliden-triamcinolona

Una solución de 50 mg de acetonuro de triamcinolona en 1 ml de piridina y un ml de anhídrido acético se deja estar a temperatura ambiente durante 18 horas. La eliminación de los reactivos en vacío dá lugar a un residuo cristalino que después de cristalizado de acetona-hexano dá el acetato puro con las propiedades siguientes: p.f. 266° aproximadamente; $[\alpha]^{23}_D + 92^{\circ}(c, 0,59 \text{ en } \text{CHCl}_3)$; $\lambda_{\text{alc. max.}} 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16.000$) $\lambda_{\text{max.}}^{\text{Nujol}^D} 3,01, 5,71, 5,79, 6,01-6,04, 6,21-6,24 \mu$.

Análisis: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{F}$ (476,52): C, 65,52; H, 6,98. Encontrado: C, 65,49; H, 6,81.



EJEMPLO 5

242594

16 α ,17 α -(2'-butiliden)-triamcinolona

A una suspensión de 100 mg de triamcinolona en 15 ml de metiletilcetona se le añaden 0,05 ml de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se neutraliza con solución de bicarbonato sódico y después de añadir agua, la metiletilcetona se evapora en vacío. Los cristales resultantes se filtran, se lavan con agua y se secan en vacío. La recristalización de acetona-hexano produce el isobutiliden-derivado puro con las propiedades siguientes: p.f. 255-260° aproximadamente; $[\alpha]_D^{23} + 92^\circ$ (c, 0,39 en CHCl₃); $\lambda_{\text{Nujol max.}}$ 2,96, 5,85, 6,04, 6,20 μ .

Análisis: calculado para C₂₅H₃₃O₆F (448,52): C, 66,94; H, 7,42. Encontrado: C, 67,01; H, 7, 41.

EJEMPLO 6

16 α ,17 α , (4'-metil-2'-pentiliden)-triamcinolona

A una suspensión de 100 mg de triamcinolona en 15 ml de metilisobutilcetona se le añaden 0,05 ml de ácido perclórico al 72%. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y la solución resultante se extrae con solución diluída de bicarbonato sódico, se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora en vacío. La recristalización de los cristales resultantes de acetona-hexano produce el isohexiliden-derivado puro con las propiedades siguientes: p.f. 246-250° aproximadamente: $[\alpha]_D^{23} + 81,5^\circ$ (c, 0,40 en cloroformo); $\lambda_{\text{Nujol max.}}$ 2,90, 5,83, 6,02, 6,20 μ .

Análisis: calculado para C₂₇H₃₇O₆F (476,56): C, 68,04; H, 7,83. Encontrado: C, 68,52; H, 7,93.



242594

EJEMPLO 7

16 α -17 α -ciclohexiliden-triamcinolona

Una suspensión de 200 mg de triamcinolona en 15 ml de ciclohexanona redestilada se trata durante 2 horas según se describió en el ejemplo 6. El derivado ciclohexilidénico resultante tiene las propiedades siguientes: después de recristalizarlo de acetona-hexano: p.f. (después de seco a 110° en vacío) 278-281°; $[\alpha]_D^{23} \pm 90^\circ$ (c, 1,01 en cloroformo); λ ^{Nujol} max. 2,87, 3,02, 5,85, 6,02, 6,19, 6,24, 11,20 μ .

EJEMPLO 8

16 α ,17 α -(3'-pentiliden)-triamcinolona

Una suspensión de 200 mg de triamcinolona en 30 ml de dietilcetona se trata durante 4 horas según se describió en el ejemplo 6. El derivado isopentilidénico resultante tiene las propiedades siguientes: p.f. 265-286° aproximadamente; $[\alpha]_D^{23} \pm 91^\circ$ (c, 0,69 en cloroformo); λ ^{Nujol} max. 3,02, 5,84, 6,01, 6,18, 6,24, 11,18 μ .

EJEMPLO 9

16 α ,17 α -etiliden-triamcinolona

A una suspensión de 200 mg de triamcinolona en 15 ml de paraldehído recién destilado se le añaden 0,05 ml de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrae con bicarbonato diluído y agua, se seca y se elimina el exceso de paraldehído en vacío. El material residual es la 16 α ,17 α -etiliden-triamcinolona.



242594

La sustitución de la triamcinolona por 9 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona en los procedimientos de los ejemplos 1 a 9 dá lugar a los correspondientes 11-ceto-derivados.

5

EJEMPLO 10

16 α ,17 α -isopropiliden-9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β ,16 α ,17 α ,
21-tetrol-3,20-diona

10

Una suspensión de 200 mg de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β ,
16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona en 30 ml de acetona se agita a
temperatura ambiente con 100 mg de monohidrato del ácido p-toluen-
sulfónico durante 18 horas. La solución clara se neutraliza con
solución de bicarbonato sódico y la acetona se evapora en vacío.
Los cristales resultantes se filtran y secan en vacío. La recris-
talización de acetona-hexano produce el isopropiliden derivado
puro con las siguientes propiedades: p.f. 270-273 $^{\circ}$ aproximadamen-
te: $[\alpha]_D^{23} + 137^{\circ}$ (c, 0,45 en cloroformo); $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 2,90, 5,78,
5,82, 6,01, 6,15 μ .

15

20

Análisis: calculado para C₂₄H₃₃O₆F (436,50): C, 66,03; H,
7,62. Encontrado: C, 66,03, H, 7,92.

La reacción de la 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen,16 α ,16 α ,21-
triol-3,11,20-triona con acetona produce el correspondiente 11-
ceto-derivado.

25

EJEMPLO 11

16 α ,17 α -ciclohexiliden-16 α -hidroxihidrocortisona

A una suspensión de 100 mg de 16 α -hidroxihidrocortisona
en 15 ml de ciclohexanona se le añaden 0,05 ml de ácido perclórico



058

242584

al 72%. La mezcla se trata como en el ejemplo 6 y dá lugar a la formación del ciclohexilidén-derivado de la 16α -hidroxihidrocortisona.

Si en el procedimiento del ejemplo 11 se sustituye la 16α -hidroxihidrocortisona por la 16α -hidroxicortisona, se obtiene la $16\alpha,17\alpha$ -ciclohexilidén- 16α -hidroxicortisona.

EJEMPLO 12

$16\alpha,17\alpha$ -isopropilidén- 16α -hidroxiprednisoleno

a) Preparación de 16α -hidroxiprednisoleno:

Se hace fermentar prednisolona con el Streptomyces Roseochromogenus (Waksman No. 3689) siguiendo el procedimiento del ejemplo 11 en la solicitud Serial No. 453.411 de Estados Unidos, sustituyendo por prednisolona la progesterona. La 16α -hidroxiprednisolona resultante se extrae del caldo filtrado con metil-sobutilcetona y se recupera a partir de este último disolvente por concentración y filtración del material cristalino resultante.

b) Preparación de $16\alpha,17\alpha$ -isopropilidén- 16α -hidroxiprednisolona:

El tratamiento de la 16α -hidroxiprednisolona con acetona en presencia de ácido perclórico de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 da lugar a la formación de $16\alpha,17\alpha$ -isopropilidén- 16α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 13

$16\alpha,17\alpha$ -(3'-pentilidén)- 12α -cloro- 16α -hidroxicortisona

La hidroxilación microbiológica de la 12α -clorocortisona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman No. 3689) según se des-

242594 1



cribió en el ejemplo 11 de la Serial No. 453.411 da lugar a la
16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona. El tratamiento de la 16 α -hidro-
xi-12 α -clorocortisona con dietilcetona como se describió en el
ejemplo 8 da lugar al derivado 3'-pentilidénico de la 16 α -hidroxi-
12 α -clorocortisona.

5

EJEMPLO 14

16 α ,17 α -isopropiliden-16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona

La hidroxilación microbiológica de la 12 α -fluorohidrocortisona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman No.3689) como se describió en el ejemplo 11 de la Serial No.453.411 da lugar a la 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona. El tratamiento de la 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona con acetona en presencia de ácido perclórico, según se describió en el ejemplo 1, produce el 16 α ,17 α -isopropiliden-derivado.

10

15

EJEMPLO 15

16 α ,17 α -isopropiliden-12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona

La hidroxilación microbiológica de la 12 α -hidroxiprednisolona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman No.3689) como se describió en el ejemplo 11 de la Serial No.453.411 da lugar a la 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona. El tratamiento de la 12 α -fluoro-12 α -hidroxiprednisolona con acetona en presencia de ácido perclórico como se describió en el ejemplo 1 produce el 16 α ,17 α -isopropiliden-derivado.

20

25

EJEMPLO 16

16 α ,17 α -isopropiliden-12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β ,16 α ,17 α -
triol-3,20-diona

242504



a) Preparación de 12 α -fluoro-11 β ,16 α -dihidroxiprogesterona:

La hidroxilación microbiológica de 12 α -fluoro-11 β -hidroxiprogesterona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman No. 3689) como se describió en el ejemplo 11 de la Serial No.453.411

5 produce la 16 α -hidroxi-12 α -fluoro-11 β -hidroxiprogesterona, con las siguientes propiedades: p.f. 218-219^o aproximadamente;

$[\alpha]_D^{23} + 164^{\circ}$ (c, 0,50 en CHCl₃); $\lambda_{\text{alc. max}}^{240 \text{ m}\mu}$ ($\epsilon = 16.000$)

$\lambda_{\text{max. Nujol}}$ 2,98, 5,86, 6,03, 6,20 μ .

10 Análisis: calculado para C₂₁H₂₉O₄F (364,44): C, 69,21; H, 8,02; Encontrado C, 68,97; H, 7,85.

b) Preparación de 12 α -fluoro- $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-11 β -ol-3,20-diona:

15 Una suspensión de 400 mg de 16 α -hidroxi-12 α -fluoro-11 β -hidroxiprogesterona y 1,2 g de butilato terciario de aluminio en 120 ml de tolueno anhidro se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se lava con ácido clorhídrico diluido, agua, bicarbonato y nuevamente con agua hasta neutralidad.

20 La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina en vacío. La masa cristalina residual, por recristalización de acetona-hexano produce 12 α -fluoro- $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-11 β -ol-3,20-diona pura con las siguientes propiedades: p.f. 215-217^o aproximadamente; $[\alpha]_D^{23} + 209^{\circ}$ (c, 0,56 en cloroformo),

25 $\lambda_{\text{alc. max.}}^{238 \text{ m}\mu}$ ($\epsilon = 24.700$), $\lambda_{\text{max. Nujol}}$ 2,94, 5,94, 6,05, 6,16, 6,30 μ .

Análisis: calculado para C₂₁H₂₇O₃F (346,43): C, 72,80; H, 7,86. Encontrado: C, 72,56; H, 7,80.

242594¹²

c) Preparación de 12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 16 α , 17 α -
triol-3,20-diona

A una solución de 77 mg del dieno formado en la sección (b) y 0,1 ml de piridina en 5 ml de benceno se le añaden 65 mg de tetróxido de osmio. La mezcla se deja estar en la oscuridad du-
5 rante 18 horas, durante cuyo período tiene lugar la precipitación de un material pardo cristalino. Para la descomposición del osmiato se añaden a la mezcla 7 ml de agua, 4,6 ml de metanol, 700 mg de sulfito sódico y 700 mg de bicarbonato potásico y la suspensión
10 resultante se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de diluir con 20 ml de cloroformo la mezcla se filtra a través de Celite y el precipitado se lava completamente con cloroformo. Se separan las capas, la fase cloroformica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad en vacío. El
15 residuo cristalino se recristaliza de acetona-hexano, dando el triol puro con las siguientes propiedades: p.f. 220-222^o aproximadamente, $[\alpha]_D^{23} + 102^o$ (c, 0,38 en cloroformo); $\lambda_{\text{alc}}^{\text{max}}$ 240 m μ ($\epsilon = 16.200$), $\lambda_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ 2,90, 5,83, 6,02, 6,19 μ .

Análisis: calculado para C₂₁H₂₉O₅F (380,44): C, 66,29, H, 7,68. Encontrado: C, 66,28; H, 7,67.

d) Preparación de 16 α ,17-isopropiliden-12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-
11 β , 16 α ,17 α -triol-3,20-diona:

Una solución de 30 mg de 12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 16 α ,17 α -triol-3,20-diona y 0,05 ml de ácido clorhídrico concen-
25 trado en 10 ml de acetona se deja estar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se trata a continuación según se describió en el ejemplo 1 produciendo el derivado de acetona que por recristalización de alcohol de 95% tiene las propiedades



242534

siguientes: p.f. 228-230^o aproximadamente, $[\alpha]_D^{25} + 138^{\circ}$ (c, 0,40 en CHCl_3), λ Nujol λ_{max} 3,01, 5,83, 6,02, 6,17 μ .

5 Aplicando la misma serie de reacciones a la 9 α -fluoro-11 β -hidroxi-progesterona, puede prepararse el derivado 16 α , 17 α -isopropilidénico de la 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20-diona.

EJEMPLO 17

16 α ,17 α -isopropiliden-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona

10 La hidroxilación microbiológica de la 6 α -metilprednisolona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman No.3689) según se describió en el ejemplo 11 de la Serial No.453.411 produce el 16 α -hidroxi-derivado. La reacción del último con acetona según se describió en el ejemplo 1, produce el isopropiliden-derivado de la 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 18

16 α ,17 α -isopropiliden-9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona

20 El tratamiento de la 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona con acetona y ácido perclórico como se describió en el ejemplo 1, produce el isopropiliden-derivado de la primera.

Del mismo modo, puede prepararse el isopropiliden-derivado de la 9 α -fluoro-6 α -metilhidrocortisona.

EJEMPLO 19

Derivado de acetofenona de la triam-cinolona

25 A una suspensión de 4 g de triamcilonona en 100 ml de ace-

242594



5 tofenona recién redestilada, se le añade 1,0 ml de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, durante cuyo tiempo se disuelve toda la triamcinolona. La solución se neutraliza por adición de 8 ml de NaOH 1,1 N y de suficiente bicarbonato acuoso para neutralizarlo. A continuación se añade agua y cloroformo y la capa de cloroformo-acetofenona se concentra en alto vacío. El residuo se recrystaliza de acetona-hexano y los cristales se lavan bien con hexano para eliminar la acetofenona adherida. Una muestra analítica tiene las siguientes propiedades: p.f. 281-283° aproximadamente (desc.); $[\alpha]_D^{23} \pm 23^\circ$ (c, 0,98 en CHCl_3); $\lambda_{\text{Mujol max.}}$ 2,91, 5,80, 6,02, 6,16, 6,23, 13,06, 14,29 μ .

10 **Análisis:** calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{F}$ (498,57): C, 69,93; H, 7,07. Encontrado C, 69,91; H, 7,04.

15 EJEMPLO 20

p-nitroacetofenon-derivado de la triamcinolona

20 A una suspensión de 200 mg de triamcinolona en una mezcla de 7 ml de dioxano y 4 g de p-nitroacetofenona se le añaden 0,05 ml de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y media. La mezcla se neutraliza a continuación con solución diluida de bicarbonato sódico, y el dioxano y el exceso de p-nitroacetofenona se elimina por destilación con vapor en vacío. La suspensión acuosa restante se extrae con cloroformo, la capa clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina en vacío. El derivado
25 que queda se purifica por recrystalización de acetona-hexano.



EJEMPLO 21.- 242594

Acetofenon-derivado del 21-acetato de triamcinolona

Una solución de 50 mg del derivado de acetofenona de la triamcinolona en un mililitro de piridina y 1 ml de anhídrido acético se deja estar a temperatura ambiente durante 18 horas. La eliminación de los reactivos en vacío produce un residuo cristalino, que después de cristalización de acetona-hexano da lugar al acetato puro.

Sustituyendo la triamcinolona en los procedimientos de los ejemplos 19 a 21 por la 9 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-16 α ,17 α , 21-triol-3,11,20-triona se obtienen los correspondientes 11-ceto-derivados.

EJEMPLO 22

Acetofenon-derivado de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β ,16 α ,17 α , 21-tetrol-3,20-diona

Una suspensión de 200 mg de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona en 30 ml de acetofenona se agita a temperatura ambiente con 100 mg de ácido p-toluensulfónico monohidrato durante 18 horas. La solución transparente se neutraliza con bicarbonato sódico y la acetona se evapora en vacío. Los cristales resultantes se filtran y secan en vacío. La recristalización de acetona-hexano produce el derivado de acetofenona puro.

La reacción de la 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona con acetofenona produce el correspondiente 11-ceto-derivado.

12 JUL 5 CENTIMOS
5 CASISMAI 1974

EJEMPLO 23

242594

Derivado de benzaldehído de la 16 α -hidroxihidrocortisona

A una suspensión de 100 mg de 16 α -hidroxihidrocortisona en 15 ml de benzaldehído se le añaden 0,05 ml de ácido perclórico al 72%. La mezcla se trata como en el ejemplo 19 y da lugar a la formación del derivado benzaldehídico de la 16 α -hidroxihidrocortisona.

Si en el procedimiento del ejemplo 23 se sustituye la 16-hidroxihidrocortisona por la 16 α -hidroxicortisona, se obtiene el derivado benzaldehídico de la 16 α -hidroxicortisona.

EJEMPLO 24

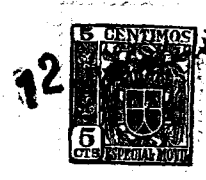
Derivado de furfural de la 16 α -hidroxiprednisolona

a) Preparación de 16 α -hidroxiprednisolona:

La prednisolona se somete a la fermentación con Streptomyces roseochromogenus (Waksman 3689) siguiendo el procedimiento del ejemplo 11 en la Serial No.453.411, sustituyendo la progesterona por prednisolona. La 16 α -hidroxiprednisolona resultante se extrae del caldo filtrado con metilisobutilcetona y se recupera de este último disolvente por concentración y filtración del material cristalino resultante.

b) Preparación del derivado de furfural de 16 α -hidroxiprednisolona

El tratamiento de la 16 α -hidroxiprednisolona con furfural en presencia de ácido perclórico, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, da lugar a la formación del derivado de furfural de la 16 α -hidroxiprednisolona.



242594

EJEMPLO 25

Benzofenon-derivado de la 12 α -cloro-16 α -hidroxicortisona

5 La hidroxilación microbiológica de la 12 α -clorocortisona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman 3689) según se describió en el ejemplo 11 de la Serial No.453.411 produce la 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona. El tratamiento de la 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona con benzofenona según se describe en el ejemplo 19, produce el derivado de benzofenona de la 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona.

10

EJEMPLO 26

Derivado de acetofenona de la 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona

15 L La hidroxilación microbiológica de la 12 α -fluorohidrocortisona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman No.3689) según se describió en el Ejemplo 11 de la Serial No.453.411 produce la 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona. El tratamiento de la 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona con acetofenona en presencia de ácido perclórico, según se describió en el ejemplo 19, produce el derivado de acetofenona.

20

EJEMPLO 27

Derivado de 2-acetilfurano de la 12 α -fluoro-16 α -hidroxi-prednisolona

25 La hidroxilación microbiológica de la 12 α -hidroxiprednisolona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman No.3689) como se describe en el ejemplo 11 de la Serial No.453.411 produce la

242594



12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona. El tratamiento de la 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 2-acetilfurano en presencia de ácido perclórico, según se describió en el ejemplo 19, produce el derivado de 2-acetilfurano.

5

EJEMPLO 28

p-Nitroacetofenon-derivado de la 12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 16 α ,17 α -triol-3,20-diona

(a) Preparación de 12 α -fluoro-11 β ,16 α -dihidroxiprogesterona:

La hidroxilación microbiológica de 12 α -fluoro-11 β -hidroxiprogesterona con Streptomyces roseochromogenus (Waksman No.3689) como se describió en el ejemplo 11 de la Serial No.453.411 produce la 16 α -hidroxi-12 α -fluoro-11 β -hidroxiprogesterona, con las siguientes propiedades: p;f. 218-219 $^{\circ}$ aprox.; $[\alpha]_D^{23} \pm 164^{\circ}$ (c, 0,50 en CHCl₃); $\lambda_{max}^{alc} 240 \mu$ ($\epsilon = 16.000$); $\lambda_{max}^{Nujol} 2,98, 5,86, 6,03, 6,20 \mu$.

Análisis: Calculado para C₂₁H₂₉O₄F (364,44): C, 69,21;H, 8,02

Encontrado: C, 68,97;H, 7,85

(b) Preparación de 12 α -fluoro- $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-11 β -ol-3,20 diona

Una suspensión de 400 mg de 16 α -hidroxi-12 α -fluoro-11 β -hidroxiprogesterona y 1,2 g de butilato terciario de aluminio en 120 ml de tolueno anhidro se calientan a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se lava con ácido clorhídrico diluído, agua, bicarbonato y de nuevo con agua hasta neutralidad. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina en vacío. La masa cristalina residual por recristalización

12 JUL 19
242594



de acetona-hexano produce la 12α -fluoro- $\Delta^{4,16}$ -pregnadien-
 11β -ol-3,20-diona con las siguientes propiedades: p.f. 215-
 217°; $[\alpha]_D^{23} \pm 209^\circ$ (c, 0,56 en cloroformo), $\lambda_{\text{alc}}^{\text{alc}}$ max. 238 μ ($\epsilon = 24700$),
 5 λ Nujol max. 2,94, 5,94, 6,05, 6,16, 6,30 μ .

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{27}O_3F$ (346,43): C, 72,80; H, 7,86
 Encontrado: C, 72,56; H, 7,80

(c) Preparación de 12α -fluoro- Δ^4 -pregnen- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -
 triol-3,20-diona:

10 A una solución de 77 mg del dieno formado en la sección
 (b) y 0,1 ml de piridina en 5 ml de benceno se le añaden 65 mg
 de tetróxido de osmio. La mezcla se deja estar en la oscuridad
 18 horas, durante cuyo periodo de tiempo tiene lugar la precipi-
 15 tación de un material pardo cristalino. Para la descomposición
 del osmiato se añaden a la mezcla 7 ml de agua, 4,6 ml de metanol,
 700 mg de sulfito sódico y 700 mg de bicarbonato potásico y la
 suspensión resultante se agita durante cuatro horas a temperatu-
 ra ambiente. Después de diluir con 20 ml de cloroformo, la mezcla
 se filtra a través de Celite y el precipitado se lava a fondo con
 20 cloroformo. La capa se separa, la fase clorofórmica se lava con
 agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad en va-
 cío. El residuo cristalino se recrystaliza de acetona-hexano,
 dando el triol puro que tiene las propiedades siguientes: p.f.
 220-222° aprox., $[\alpha]_D^{23} \pm 102^\circ$ (c, 0,38 en $CHCl_3$); $\lambda_{\text{alc}}^{\text{alc}}$ max. 240
 25 μ ($\epsilon = 16.200$), λ Nujol max. 2,90, 5,83, 6,02, 6,19 μ .

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{29}O_5F$ (380,44): C, 66,29; H, 7,68
 Encontrado: C, 66,28; H, 7,67

12
242594



(d) Preparación del p-nitroacetofenon-derivado de la 12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 16 α , 17 α -triol-3, 20 diona:

5 Una solución de 30 mg de 12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 16 α , 17 α -triol-3, 20-diona y 0,05 ml de ácido clorhídrico concentrado en 5 ml de dioxano y 100 mg de p-nitroacetofenona se dejan estar a temperatura ambiente durante 18 horas. Cuando la mezcla resultante se trata como se describió en el ejemplo 20, da lugar al p-nitroacetofenon-derivado.

10 Aplicando la misma serie de reacciones a la 9 α -fluoro-11 β -hidroxiprogesterona, puede prepararse el p-nitroacetofenon-derivado de la 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β , 16 α , 17 α -triol-3, 20-diona.

EJEMPLO 29

Derivado de acetofenona de la 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona

15 La hidroxilación microbiológica de la 6 α -metilprednisolona con el Streptomyces roseochromogenus (Waksman No.3689) según se describió en el Ejemplo 11 de la Serial No.453.411 da lugar al 16 α -hidroxi-derivado.

20 La reacción del último con acetofenona, según se describió en el ejemplo 19, produce el derivado de acetofenona de la 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 30

Derivado de acetofenona de la 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona

25 El tratamiento de la 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona con acetofenona y ácido perclórico como se describió en el ejemplo 19, produce el derivado de acetofenona de la primera.

12



242594

Del mismo modo puede prepararse el derivado de acetofenona de la 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona.

El invento puede llevarse a cabo en otras formas diversas de realización dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

5

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en los Estados Unidos de América el 9 de Agosto de 1957 bajo el número 677.205 y el 10 de Febrero de 1958, bajo el num.714.047, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

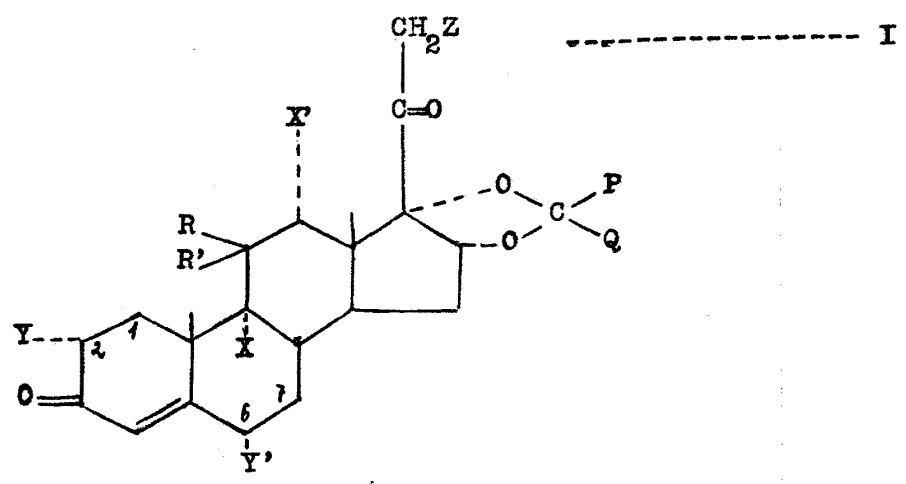
10

NOTA

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

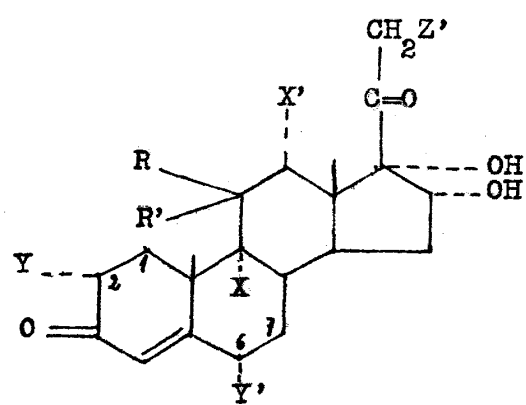
1^o.- Un procedimiento de preparación de esteroides de fórmula general:



12
 5
 6
 12
 1950

242594

en la que las posiciones 1,2 y 6,7 están saturadas o unidas por un doble enlace, R es hidrógeno, R' es β -hidroxilo y R y R' juntos son un grupo ceto; X y X' son hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcóxido inferior, siendo por lo menos una X hidrógeno; Y e Y' son hidrógeno o metilo; Z es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o aciloxilo; P es hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical aromático monocíclico, un radical aromático monocíclico-alquilo inferior, un radical heterocíclico monocíclico o un radical heterocíclico monocíclico-alquilo inferior; Q es hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical aromático monocíclico, un radical aromático monocíclico-alquilo inferior o un radical heterocíclico monocíclico-alquilo inferior, caracterizado por la interacción de un esteroide reaccionante de fórmula general:



----- II

en la que las posiciones 1,2 y 6,7 están saturadas o unidas por un doble enlace y R, R', X, X', Y e Y' tienen la significación anterior y Z es hidrógeno, halógeno o hidroxilo, con un reactivo carbonílico de fórmula general : $O = C \begin{matrix} \diagup P \\ \diagdown Q \end{matrix}$, en la que P y Q tienen el significado antes indicado, y recuperación del esteroide resultante.

2 4 2 5 9 4



2º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el esteroide reaccionante es 9 α -halo-16 α -hidroxiprednisona.

5 3º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el esteroide reaccionante es 9 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisona.

4º.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el esteroide reaccionante es 9 α -halo-16 α -hidroxihidrocortisona.

10 5º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado por el hecho de que el reactivo carbonílico es acetofenona.

15 6º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado por el hecho de que el reactivo carbonílico es acetona.

7º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado por el hecho de que el reactivo carbonílico es metiletilcetona.

20 8º.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado por el hecho de que el reactivo carbonílico es metilisobutilcetona.

9º.- Un procedimiento de preparación de esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 III 1958

F. A.
Alfonso de Eizabara
Por Poder.