

AÑO 1959

Expediente núm.



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA **250890**

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 **Nueva York, N.Y., E.U.A.,**

calle de núm.

por:

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR UN ESTEROIDE"

Nº 16247

Agente Sr. **Elzaburu**

7 AGO. 1959



250890

P.- 18.518

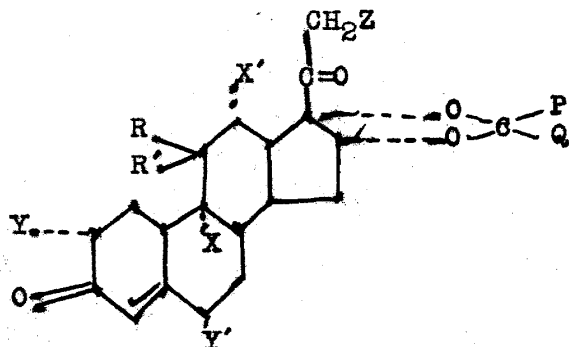
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en, 450 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR UN ESTEROIDE "

Esta invención se refiere a un método para la preparación de esteroides fisiológicamente activos y tiene por objeto proporcionar un método para dicho fin, y a los esteroides fisiológicamente activos obtenidos por dicho método.

5 Los esteroides de ésta invención abarcan los $16\alpha, 17\alpha$ -acetal y cetal derivados de $16\alpha, 17\alpha$ -dihidroxiesteroides y cetonas o aldehidos y más particularmente esteroides de la fórmula general

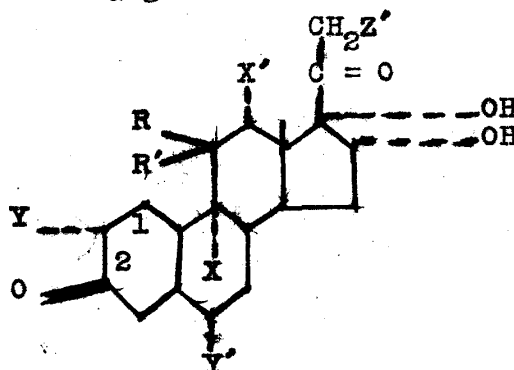


250890 . 5 ADE



en la que la posición 1,2 es saturada o de doble enlace; R es hidrógeno, R' es β -hidroxi o R y R' juntos son ceto; X es hidrógeno, halógeno (es decir, fluor, cloro, bromo, o yodo), hidroxi, alquilo inferior o alcoxi inferior; X' es hidrógeno o alquilo inferior; Y es hidrógeno o metilo; Y' es halógeno (preferiblemente, fluor); Z es hidrógeno, hidroxi o aciloxi (particularmente el radical aciloxi de un ácido carboxílico hidrocarbonado de menos de 10 átomos de carbono y P y Q son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, arilalquilo inferior monocíclico, heterociclo monocíclico, o heterociclo monocíclico, alquilo inferior o junto con el átomo de carbono al que están unidos P y Q es cicloalquilo o heterociclo monocíclico.

Los compuestos de ésta invención se preparan de acuerdo con un proceso de la misma, por interacción de un esteroide reaccionante de la fórmula general



en la que la posición 1,2 es saturada o de doble enlace; R, R', X, X', Y e Y' significan lo mismo que se ha indicado arriba; y Z' es hidrógeno o hidroxi, con un aldehído o una cetona de la fórmula: $O = C \begin{matrix} P \\ Q \end{matrix}$, donde P y Q tienen la significación anterior, y recuperando el acetal o el cetal resultante. La reacción se realiza preferiblemente tratando una suspensión o solución del esteroide en el aldehído o la cetona, con o sin un disolvente

250890^{5 AGO}



orgánico inerte (por ejemplo dioxano), con un catalizador ácido (p. ej. ácido perclórico, ácido p-toluenosulfónico y ácido clorhídrico), neutralizando el ácido y recuperando el acetal-derivado o el cetal-derivado que se forman

5 Entre los esteroides de partida adecuados utilizables en el proceso de ésta invención pueden mencionarse 6 α -halo-16 α -hidroxihidrocortisona (p. ej. 6 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona), 6 α -halo-16 α -hidroxicortisona, 6 α -halo-16 α -hidroxiprednisolona, 6 α -halo-16 α -hidroxiprednisona, 6 α -9 α -dihalo-16 α -hidroxihidrocortisona (p. ej. 6 α -9 α -difluoro-16 α -hidroxihidrocortisona), 6 α -9 α -dihalo-16 α -hidroxisor-6 α -9 α -dihalo-16 α -hidroxiprednisolona (p. ej. 6 α -9 α -difluoro-16 α -hidroxiprednisolona), 6 α -9 α -dihalo-16 α -hidroxiprednisona, 2 α -metil-6 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona, 2 α -metil-6 α -fluoro-16 α -hidroxicortisona; 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona, 6 α -fluoro-11-ceto-16 α ,17 α -dihidroxiprogesterona, 6 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-1-deshidroprogesterona, 6 α -fluoro-11-ceto-16 α ,17 α -dihidroxi-1-deshidroprogesterona, 6 α -9 α -dihalo-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona (p. ej. 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona, 6 α ,9 α -dihalo-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-1-deshidroprogesterona (p. ej. 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxi-1-deshidroprogesterona), 6 α -halo-9 α -(alquilo inferior)-16 α -hidroxihidrocortisona (p. ej. 6 α -fluoro-9 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona), 6 α -halo-9 α -(alquilo inferior)-16 α -hidroxicortisona, 6 α -halo-9 α -(alquilo inferior)-16 α -hidroxiprednisolona, 6 α -halo-9 α -(alquilo inferior)-16 α -hidroxiprednisona, 6 α ,9 α -dihalo-12 α -(alquilo inferior)-16 α -hidroxihidrocortisona (p. ej. 6 α ,9 α -difluoro-12 α -metil-16 α -hi-

250890. E 132



droxihidrocortisona), 6 α , 9 α -dihalo-12 α -(alquilo inferior)
-16 α -hidroxicortisona, 6 α , 9 α -dihalo-12 α -(alquilo infe-
rior) 16 α -hidroxiprednisolona (p. ej. 6 α -cloro-9 α -fluoro-
12 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona) y 6 α , 9 α -dihalo-12 α -
5 (alquilo inferior)-16 α -hidroxiprednisona.

Son reaccionantes esteroides particularmente preferidos
aquellos en los que la posición 1,2 es saturada o de doble en-
lace, R es hidrógeno, R' es β -hidroxi o R y R' juntos son ceto;
X es hidrógeno, cloro o fluor; Y es hidrógeno; Y' es fluor y Z'
10 es hidrógeno o hidroxí.

En aquellos casos en que los reaccionantes esteroides de
partida son compuestos nuevos, pueden prepararse a base del co-
rrespondiente 16-desoxiderivado, sometiendo éste a la acción
oxigenante de un microorganismo tal como Streptomyces roseochro-
15 mogenus.

Entre los reaccionantes aldehído y cetona adecuados están:
aldehídos tales como paraaldehído, propanal, hidrato de cloral,
trifluoroacetaldehído, hemiacetal, heptafluorobutanal etil hemi-
acetal y hexanal; di (alquilo inferior) cetonas tales como ace-
20 tona, dietilcetona, dibutilcetona, metiletiletona y metiliso-
butilcetona; mono- y di-cicloalquil cetonas, tales como ciclo-
hexil metil cetona y diciticlopropil cetona; cicloalcanonas, ta-
les como ciclobutanona, ciclopentanona, ciclohexanona, suberona
y ciclodexanona; aldehídos aromático monocíclicos tales como
25 benzaldehído, halobenzaldehídos (p. ej. p-clorobenzaldehído y
p-fluorobenzaldehído), alcoxi (inferior)-benzaldehídos (p. ej.
o-anisalaldehído), di(alcoxi inferior) benzaldehídos (p. ej. vera-
tralaldehído), hidroxibenzaldehídos (p. ej. salicilaldehído), di-
hidroxí-benzaldehídos (p. ej. resorcilaldehído), alquil (inferior)
30 -benzaldehídos (p. ej. m-tolualdehído y p-etilbenzaldehído), di

250890-5 AGO



(alquil inferior) benzaldehidos (p. ej. o, p-dimetilbenzaldehido), nitrobenzaldehidos, acilamidobenzaldehidos (p. ej. N-acetil-antranilaldehido), y cianobenzaldehidos; alcanales inferiores aromáticos monocíclicos, tales como fenilacetaldehido, α -fenilpropionaldehido, β -fenilpropionaldehido, γ -fenilbutiraldehido, y derivados halo aromáticamente sustituidos, alcoxi inferior, hidroxil, alquilo inferior, nitro, acilamido y ciano; aldehidos heterocíclicos monocíclicos, tales como picolinaldehidos, furfural, tiofeno carbonales, y derivados halo, alcoxi inferior, hidroxil, alquilo inferior, nitro y ciano de los mismos; y alcanales inferiores heterocíclicos monocíclicos, cetonas aromáticas monocíclicas, tales como acetofenona, propiofenona, butirofenona, valerofenona, isocaprofenona, halofenilalquil (inferior) cetonas (p. ej. p-cloroacetofenona y p-cloropropiofenona), alcoxi (inferior) fenil alquil (inferior) cetonas (p. ej. p-anisilmetilcetona), di(alcoxi inferior) fenil alquil (inferior) cetonas, hidroxifenilalquil (inferior) cetonas, dihidroxifenilalquil (inferior) cetonas (p. ej. resacetofenona), (alquilinferior)-fenil alquil (inferior) cetonas (p. ej. metil-p-tolil cetona) di(alquilo inferior) fenil alquilo (inferior) cetonas (o, p-xilil metil cetona), nitrofenil alquilo (inferior) (cetonas) (p. ej. p-nitroacetofenona), acilamidofenil alquil (inferior)-cetonas (p. ej. acetilanilinas), y cianofenil alquil (inferior) cetonas; benzofenona, y mono- o bis-sustituidos halo, alcoxi inferior, hidroxil, alquilo inferior, nitro, acilamido y cianoderivados de los mismos; alcanonas (inferiores) aromáticas monocíclicas, tal como 1-fenil-3-butanona y 1-fenil 4-pentanona, y derivados de los mismos aromáticamente sustituidos; cetonas heterocíclicas monocíclicas, tal como 2-acetilfurano, 2-benzoilfurano y 2-acetiltiofeno; alcanonas in-

feriores heterocíclicas monocíclicas; y cetonas heterocíclicas monocíclicas, tal como aloxano.

Si el producto deseado es un 21-éster derivado, el correspondiente 21-hidroxi esteroide puede acilarse de la manera usual. Así, por ejemplo, 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 reaccionante el haluro de acilo o el anhídrido de ácido de un ácido alcanoico inferior (p. ej. acético, propiónico y butírico terciario), un ácido aril carboxílico monocíclico (p. ej. ácido benzoico y toluico), un ácido alcanoico aril (inferior) monocíclico (p.ej. ácido fenacético y β - fenilpropiónico, un ácido alcanoico inferior, un ácido cicloalcanocarboxílico, o un ácido cicloalqueno carboxílico.

Todos los compuestos de ésta invención son sustancias fisiológicamente activas que poseen actividad glucocorticoide y anti-inflamatoria y por lo tanto, pueden utilizarse en lugar de glucocorticoides conocidos tales como hidrocortisona y cortisona en el tratamiento de artritis reumatoide, en el tratamiento de dermatosis, para cuyo objeto pueden administrarse de la misma manera que la hidrocortisona, por ejemplo, pudiendo ajustarse la dosis para la potencia relativa del esteroide particular.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención (todas las temperaturas son centígradas):

250890

5 AGO



Ejemplo 1

16 α ,17 α -Isopropilideno 6 α -fluoro-triamcinolona
(16 α ,17 α -isopropilideno-6 α ,9 α -difluoro $\Delta^{1,4}$ -
pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona)

5 Sobre una suspensión de 500 mg. de 6 α -fluoro-triamcinolona en 75 ml. de acetona, se añade 0,05 ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Durante éste periodo, los cristales se van disolviendo gradualmente y la solución clara se neutraliza
10 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 se recrystaliza de alcohol de 95% para obtener el acetónido puro.

Ejemplo 2

15 Sobre una suspensión de 500 mg. de 6 α -fluoro-triamcinolona en 75 ml. de acetona se añaden 0,05 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas. Luego se trata como se ha descrito en el Ejemplo 1, resultando 6 α -fluoro-triamcinolona acetónido puro.

Ejemplo 3

20 Una suspensión que contiene 100 mg. de 6 α -fluoro-triamcinolona y 50 mg. de ácido p-toluenosulfónico en 15 ml. de acetona se agita durante 21 horas a la temperatura ambiente. La solución clara se sigue tratando como se ha descrito en el
25 Ejemplo 1, con lo que resulta el acetónido puro.

Ejemplo 4

21-Acetato de 16 α ,17 α -isopropilideno 6 α -fluoro-triamcinolona

30 Una solución de 50 mg de 6 α -fluoro-triamcinolona acetónido en 1 ml. de piridina y 1 ml. de anhídrido acético se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas.

250890 . 5 AGO



Eliminando los reaccionantes in vacuo resulta un residuo cristalino que, después de cristalización de acetona-hexano, da el acetato puro.

Ejemplo 5

5 16 α ,17 α -(2'-butilideno) 6 α -fluoro-triamcinolona

Sobre una suspensión de 100 mg. de 6 α -fluoro-triamcinolona en 15 ml. de metiletilcetona, se añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72%, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se neutraliza con solución de bicarbonato sódico y, después de adición de agua, la metiletilcetona se evapora in vacuo. Los cristales resultantes se filtran, se lavan con agua y se secan in vacuo. La recristalización de acetona-hexano da el isobutileno-derivado puro.

15 Ejemplo 6

20 16 α , 17 α (4''-metil-2'-pentilideno) 6 α -fluoro-triamcinolona

Sobre una suspensión de 100 mg. de 6 α -fluoro-triamcinolona en 15 ml. de metilisobutilcetona, se añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72%. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas y la solución resultante se extrae con solución diluida de bicarbonato sódico, se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora in vacuo. La recristalización de los cristales resultantes de acetona-hexano da el isohexilideno-derivado puro.

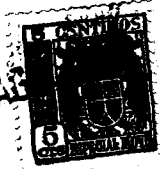
25 Ejemplo 7

16 α ,17 α -ciclohexilideno 6 α -fluoro-triamcinolona

Una suspensión de 200 mg. de 6 α -fluoro-triamcinolona en 15 ml. de ciclohexanona redestilada, se trata durante 2 horas

como se ha descrito en el Ejemplo 6.

250890



Ejemplo 8

16 α ,17 α -(3'-pentilideno) 6 α -fluoro-triamcinolona

Una suspensión de 200 mg. de 6 α -fluoro-triamcinolona en 30 ml. de dietilcetona se trata durante 4 horas como se ha descrito en el Ejemplo, 6.

Ejemplo 9

16 α ,17 α -etiliden 6 α -fluoro-triamcinolona

Sobre una suspensión de 200 mg. de 6 α -fluoro-triamcinolona en 15 ml. de paraldehido recién destilado, se añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita durante 3,5 horas a la temperatura ambiente. La solución resultante se extrae con bicarbonato diluido y agua, se seca, y el exceso de paraldehido se elimina in vacuo. El material residual está constituido por 16 α , 17 α -etiliden 6 α -fluoro-triamcinolona.

La sustitución de 6 α -fluoro-triamcinolona por 6 α ,9 α -difluoro $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-16 α ,17 α -21-triol-3,11,20-triona en los procedimientos de los ejemplos 1 a 9, da los correspondientes 11-ceto derivados.

Ejemplo 10

16 α ,17 α -Isopropiliden 6 α ,9 α -difluoro- Δ^4 -pregneno

11 β , 16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20 diona

Una suspensión de 200 mg. de 6 α ,9 α -difluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona en 30 ml. de acetona se agita a la temperatura ambiente con 100 mg. de ácido p-tuenuenosulfónico monohidrato durante 18 horas. La solución clara se neutraliza con solución de bicarbonato sódico y la acetona se evapora in vacuo. Los cristales resultantes se filtran y

250890

5 AGO



se secan in vacuo. La recristalización de acetona-hexano da el isopropilideno-derivado puro.

La reacción de $6\alpha, 9\alpha$ -digluoro- Δ^4 -pregneno; $16\alpha, 17\alpha, 21$ -triole-3,11,20-triona con acetona da el correspondiente 11-ceto derivado.

Ejemplo 11

$16\alpha, 17\alpha$ -ciclohexiliden 6α -fluoro- 16α -

Hidroxihidrocortisona

Sobre una suspensión de 100 mg. de 6α -fluoro- 16α -hidroxihidrocortisona en 15 ml. de ciclohexanona, se añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72%. La mezcla se trata como en el Ejemplo 6, con lo que resulta el ciclohexiliden derivado de 6α -fluoro- 16α -hidroxihidrocortisona.

Si se sustituye la 6α -fluoro- 16α -hidroxihidrocortisona por 6α -fluoro- 16α -hidroxicortisona en el procedimiento del Ejemplo 11, se obtiene $16\alpha, 17\alpha$, ciclohexiliden 6α -fluoro- 16α -hidroxicortisona.

Ejemplo 12

$16\alpha, 17\alpha$ -Isopropiliden 6α -fluoro- 16α -hidroxiprednisolona

El tratamiento de 6α -fluoro- 16α -hidroxiprednisolona con acetona en presencia de ácido perclórico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, da como resultado la formación de $16\alpha, 17\alpha$ -isopropiliden 6α -fluoro- 16α -hidroxiprednisolona.

Ejemplo 13

$16\alpha, 17\alpha$ -isopropilideno 6α -fluoro- 9α -metil- 16α -hidroxiprednisolona.

a) Preparación de $5\alpha, 6\alpha$ -óxido- 9α -metilhidrocortisona 3,20-etileno biscetal:

250890-5 AG



Sobre una solución de 750 mg. de 9α -metilhidrocortisona 3,20-bis-etileno cetal en 50 ml. de cloroformo, se añaden a 0° , 7,5 ml. de ácido perbenzónico 0,28 N. Después de 18 horas a 4° , la mezcla se lava sucesivamente con yoduro sódico, bicarbonato sódico, sulfito sódico diluido y agua, se seca la solución cloroformica y el disolvente se elimina in vacuo. El $5\alpha, 6\alpha$ -epóxido residual se recrystaliza de acetona-hexano.

b) Preparación de 6β -fluoro- 9α -metilpregnano- $5\alpha, 11\beta, 17\alpha, 21$ -tetrol-3,20-diona 3,20-bis-etileno cetal:

10 Sobre una solución de 500 mg. de $5\alpha, 6\alpha$ -epoxi- 9α -metilhidrocortisona 3,20-bis-etileno cetal en 60 ml. de benceno seco y 15 ml. de éter absoluto, se añade 1 ml. de eterato de trifluoruro de boro recién redistilado, y la solución se deja a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de lavado a fondo con agua, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminan in vacuo. La recrystalización de acetona-hexano da la fluorohidrina pura.

c) Preparación de 6α -fluoro- 9α -metilhidrocortisona:

20 Sobre una solución de 500 mg. de 6β -fluoro- 9α -metilpregnane- $5\alpha, 11\beta, 17\alpha, 21$ -tetrol-3,20-diona 3,20-bis-etileno cetal en 25 ml. de ácido acético glacial se añaden 3 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la solución resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluye con agua y cloroformo, la solución cloroformica se lava con agua, con bicarbonato sódico diluido y otra vez con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora in vacuo. La 6α -fluoro- 9α -metilhidrocortisona resultante se recrystaliza de acetona-hexano.

250890

5 AG



d) Preparación de 6 α -fluoro-9 α -metil-16 α -hidroxihidro-
cortisona:

5 Se fermenta 6 α -fluoro-9 α -metilhidrocortisona con Strepto-
myces roseochromogenus (Waksman N^o 3689) siguiendo el prece-
dimiento que se indica en la solicitud n^o 249.870. La 6 α -fluoro-
9 α -metil-16 α -hidroxihidro-cortisona se extrae del caldo fil-
trado con metilisobutilcetona y se recupera de éste último di-
solvente concentrando y filtrando el material cristalino resul-
tante.

10 e) Preparación de 6 α -fluoro-9 α -metil-16 α -hidroxipred-
nisolona:

Se deshidrogena 6 α -fluoro-9 α -metil-16 α -hidroxihidro-
cortisona en una concentración de 200 μ g./ml. con Nocardia
aurantia siguiendo el procedimiento que se describe en la
15 solicitud de Kroll y colaboradores, N^o de serie 660.748, de-
positada el 22 de Mayo de 1957, formando así 6 α -fluoro-9 α -
metil-16 α -hidroxiprednisolona.

f) Preparación de 16 α ,17 α -isopropiliden 6 α -fluoro-9 α -
metil-16 α -hidroxiprednisolona.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero sustituyendo la 6 α -fluorotriamcinolona por 500 mg. de 6-fluoro-9 α -
metil-16 α -hidroxiprednisolona, se obtiene 16 α ,17 α -isopro-
piliden 6 α -fluoro-9 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona.

Ejemplo 14

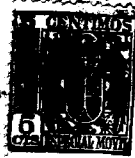
25 16 α ,17 α -isopropiliden 6 α ,9 α -difluoro-12 α -metil-
16 α -hidroxihidro-cortisona.

a) Preparación de 9 α -fluoro-12 α -metilhidrocortisona 3,20-
bis-etileno cetal:

Una mezcla de 2 gr. de 9 α -fluoro-12 α -metilhidrocorti-
sona, 40 mg. de ácido p-toluenosulfónico, 32 ml. de etilenogli-
col y 60 ml. de benceno, se calienta a reflujo con un separa-
30

250890

5 AGO



5 dor Dean-Stark durante seis horas. Después de enfriar, la mezcla se neutraliza con bicarbonato sódico diluido, se separan las capas y la fase acuosa se extrae con cloroformo. Las fases bencénica y clorofórmica reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporan in vacuo. El dicetal residual, se recrystaliza de acetona.

b) Preparación de 16 α -17 α -isopropiliden 6 α ,9 α -difluoro 12 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona:

10 Siguiendo los procedimientos de las fases a, b, c, d, y f del Ejemplo 15 pero sustituyendo el 9 α -metilhidrocortisona 3,20-bis-etilenocetal por 800 mg. de 9 α -fluoro-12 α -metilhidrocortisona 3,20-bis-etileno cetal en la fase a, se obtiene 16 α ,17 α -isopropilideno 6 α ,9 α -difluoro-12 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona.

15

Ejemplo 15

16 α ,17 α -isopropiliden 6 α ,9 α -difluoro-12 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona

20 Siguiendo los procedimientos de las fases e y f del Ejemplo 13, pero sustituyendo la 6 α -fluoro, 9 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona por 6 α ,9 α -difluoro-12 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona en la fase e, se obtiene 16 α ,17 α -isopropiliden 6 α ,9 α -difluoro-12 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona.

Ejemplo 16

25

16 α ,17 α -isopropiliden 6 α ,9 α -difluoro- Δ ^{1,4}-pregnadieno-11 β -16 α ,17 α -triol-3,20-diona

a) Preparación de 21-mesilato de 6 α -fluorotriamcinolona acetónido:



Sobre una solución de 1,5 gr. de 6 α -fluorotriamcinolona acetónico en 15 ml. de piridina anhidra se añaden, a 0 $^{\circ}$, 1,5 ml. de cloruro de metanosulfonilo. Después de 2,5 horas en el refrigerador, se añade agua de hielo y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava a fondo con agua. El material se seca y se utiliza sin posterior purificación en la operación de reducción.

b) Preparación de 16 α ,17 α -isopropilideno 6 α ,9 α -difluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregandieno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20-diona:

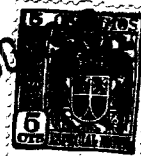
10 Una solución de 500 mg. del mesilato anterior y 1,5 gr. de yoduro sódico en 50 ml. de ácido acético glacial se calienta a reflujo durante 4 horas. La solución se concentra in vacuo, se añade agua y los esteroides se extraen con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con solución de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a sequedad in vacuo. El acetónido residual se re-
15 cristaliza de acetona-hexano.

Reemplazando el 6 α -fluorotriamcinolona acetónico en el Ejemplo 16 por 6 α ,9 α -difluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α ,
20 21-tetrol-3,20, diona acetónido, se obtiene el correspondiente Δ^4 -pregneno-derivado.

Ejemplo 17

16 α ,17 α -cloral-derivado de 6 α -fluorotriamcinolona

25 Una suspensión de 500 mg. de 6 α -fluorotriamcinolona y 4 gr. de hidrato de cloral en 20 ml. de dioxano se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtra, se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso y se extrae con cloroformo. La fase cloroformo-dioxano se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se elimina in vacuo y el derivado de
30 cloral residual se cristaliza de metanol.

Ejemplo 1816 α , 17 α - (1,1,1-trifluoroisopropiliden)-6 α -fluorotriamcinolona

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando los 75 ml. de acetona empleados en dicho ejemplo por una mezcla de 10 ml. de dioxano y 10 ml. de 1,1,1-trifluoroacetona, se obtiene el trifluoroisopropilideno-derivado.

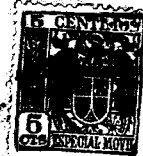
Ejemplo 19Acetofenona-derivado de 6 α -fluoro-triamcinolona

10 Sobre una suspensión de 4 gr. de 6 α -fluoro-triamcinolona en 100 ml. de acetofenona recién redestilada se añade 1,0 ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo periodo se ha disuelto toda la 6 α -fluoro-triamcinolona. La solución se neutraliza añadiendo 8 ml. de NaOH 1,1 N y suficiente bicarbonato acuoso para
15 hacerla neutra. Se añade luego agua y cloroformo y la capa de cloroformo y acetofenona se concentra en alto vacío. El residuo se recristaliza de acetona-hexano y los cristales se lavan bien con hexano para eliminar la acetofenona adherida.

Ejemplo 2020 p-Nitroacetofenona-derivado de 6 α -fluorotriamcinolona

Sobre una suspensión de 200 mg. de 6 α -fluorotriamcinolona en una mezcla de 7 ml. de dioxano y 4 gr. de p-nitroacetofenona se añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y media.
25 Después se neutraliza la mezcla con solución diluida de bicarbonato sódico y el dioxano y el exceso de p-nitroacetofenona se separa por destilación en vacío con vapor. La suspensión acuosa residual se extrae con cloroformo, la capa clorofórmica

2508905 AGD.



se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina in vacuo. El derivado que queda se purifica por recristalización de acetona-hexano.

Ejemplo 21

5 21-acetato de acetofenona-derivado de 6 α -fluoro-triamcinolona

Una solución de 50 mg. del derivado acetofenona de 6 α -fluorotriamcinolona en 1 ml. de piridina y 1 ml. de anhídrido acético se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 10 18 horas. La eliminación de los reaccionantes in vacuo da un residuo cristalino que, después de cristalización de acetona-hexano, da el acetato puro.

La sustitución de la 6 α -fluorotriamcinolona por 6 α , 9 α -difluoro $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-15 triona en los procedimientos de los ejemplos 19 a 21, da los correspondientes 11-ceto derivados.

Ejemplo 22

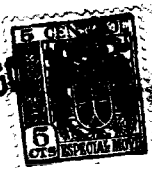
20 Acetofenona-derivado de 6 α ,9 α -difluoro- Δ^4 -pregneno 11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20-diona

Una suspensión de 200 mg. de 6 α ,9 α -difluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20 diona en 30 ml. de acetofenona se agita a la temperatura ambiente con 100 mg. de ácido p-toluenosulfónico monohidrato durante 18 horas. La solución clara se neutraliza con solución de bicarbonato sódico y 25 la acetona se evapora in vacuo. Los cristales resultantes se filtran y se secan in vacuo. La recristalización de acetona-hexano da el acetofenona-derivado puro.

La reacción de 6 α ,9 α -difluoro- Δ^4 -pregneno-16 α ,17 α ,

250890

5 AG



21-triol-3,11,20-triona con acetofenona da el correspondiente
11-ceto derivado.

Ejemplo 23

Benzaldehido-derivado de 6 α -fluoro-16 α -
hidroxihidrocortisona

5

Sobre una suspensión de 100 mg. de 6 α -fluoro-16 α -
hidroxihidrocortisona en 15 ml. de benzaldehido se añaden 0,05
ml. de ácido perclórico al 72%. La mezcla se trata como el
Ejemplo 19, con lo que resulta el benzaldehido-derivado de
10 6 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona.

Si se sustituye la 6 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona
por 6 α -fluoro-16 α -hidroxicortisona en el procedimiento del
Ejemplo 23, se obtiene el benzaldehido-derivado de 6 α -fluoro-
16 α -hidroxicortisona.

15

Ejemplo 24

Furfural derivado de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona

El tratamiento de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con
furfural en presencia de ácido perclórico de acuerdo con el pro-
cedimiento del Ejemplo 19 da lugar a la formación del furfural-
derivado de 6 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

20

Ejemplo 25

16 α ,17 α -aloxano-derivado de 6 α -fluorotriamcinolona

Una suspensión de 0,5 gr. de 6 α -fluorotriamcinolona y
2,5 gr. de aloxano en 20 ml. de dioxano y 0,15 ml. de ácido per-
clórico de 72% se agita a la temperatura ambiente durante 24 ho-
ras. La mezcla se neutraliza con solución acuosa de bicarbona-
to sódico y, después de la adición de 20 ml. de agua, se extrae
con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca sobre sulfato

25

250890



sódico y se evapora a sequedad in vacuo. El aloxano-derivado residual se recristaliza de alcohol de 95%.

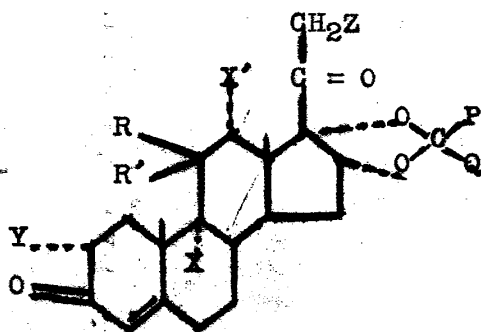
Ejemplo 26

Diciclopropil cetona-derivado de 6 α -fluorotriamcinolona

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, pero reemplazando la trifluoroacetona por diciclopropil cetona, se obtiene el diciclopropil-derivado de 6 α -fluorotriamcinolona.

Los esteroides de ésta invención pueden prepararse también por un método alternativo que abarca la interacción de
10 un esteroide de la fórmula general:

15

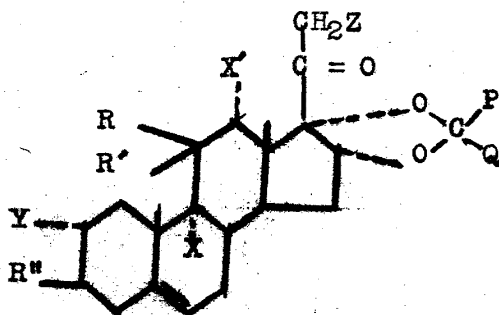


20

en la que R, R', X, X', Y, Z, P y Q tienen la misma significación indicada arriba, con un monoalcohol o un dialcohol tal como un alcanol inferior o un alcanodiol inferior, por ejemplo, etanol, propanol, etilenoglicol o propilenoglicol, para dar el correspondiente 3-mono-cetal-derivado de fórmula

25

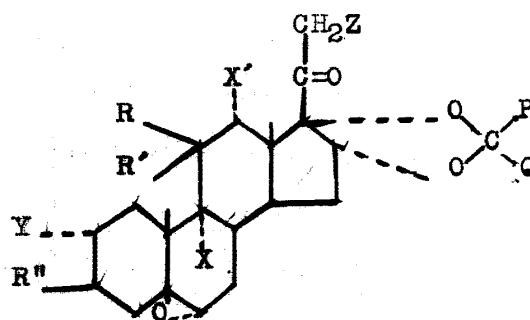
30





donde R, R', X, X', Y, Z, P y Q significan lo mismo que antes y R'' es un radical -O-(alquileo inferior)-O-, o dos radicales alcoxi inferiores, realizando preferiblemente la reacción de cetalización en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

El 3-monocetal así formado se hace reaccionar luego con un pércido, tal como ácido perbenzoico o ácido peracético, para dar el 5 α ,6 α -epoxi derivado de fórmula



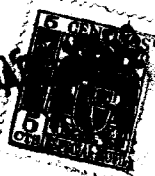
donde R, R', R'', X, X', Y, Z, P y Q significan lo mismo que arriba.

El 5 α ,6 α -epoxi derivado se trata luego con un haluro de hidrógeno (p. ejm. ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico) o con trifluoruro de boro, para dar el correspondiente 6 β -halo-5 α -hidroxi derivado, realizando preferiblemente la reacción en frío (es decir, por debajo de la temperatura ambiente) en un disolvente orgánico, tanto para el esteroide como para el haluro de hidrógeno reaccionantes. Si la reacción se realiza empleando una solución acuosa de haluro de hidrógeno, es decir un hidrácido, el 3-cetal grupo se hidroliza dando el 3-ceto- Δ^4 pregneno derivado.

El 5 α -hidroxi-6 β -halo derivado se trata luego con un

250890

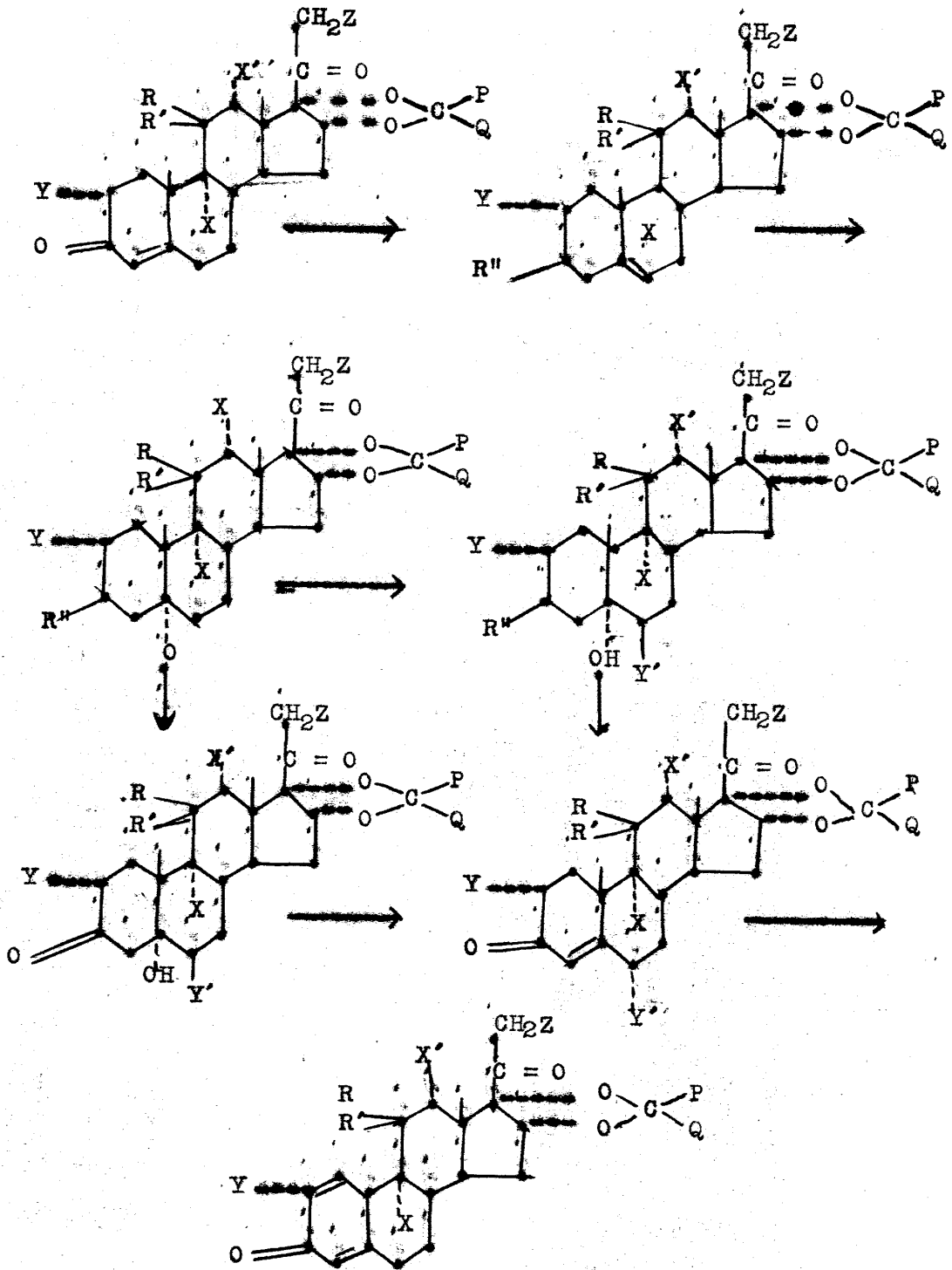
-580



ácido fuerte tal como ácido perclórico o ácido clorhídrico, en ácido acético glacial, para invertir el 6β -halo-grupo y deshidratar el esteroide (con lo que resulta la hidrólisis del 3-ceto-grupo, si no se ha realizado anteriormente) formándose así el 6α -halo-3-ceto- Δ^4 -pregneno derivado que se busca.

Si el producto que se quiere obtener es un $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno, puede someterse el Δ^4 -pregneno a 1-deshidrogenación microbiana utilizando, por ejemplo, Mycobacterium aurantia. Además si se desea un 21-ester y se utiliza como reaccionante un 21-hidroxiesteroide libre, el 21-hidroxiesteroide formado puede esterificarse de la manera usual tratando con un haluro de ácido o un anhídrido de ácido de un ácido carboxílico hidrocarbonado de menos de 10 átomos de carbono según se ha descrito anteriormente.

La serie de operaciones en el proceso alternativo de ésta invención puede representarse por las siguientes ecuaciones:



250890

5 AG



Ejemplo 29

3-Etileno cetal de 6 β -cloro-9 α -fluoropregnano-5 α ,
11 β ,16 α ,17 α ,21-pentol-3,20-diona acetónido

5 Sobre una solución de 500 mg. de 3-etileno cetal de 5 α ,
6 α -óxido-9 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona acetónido en
50 ml. de cloroformo enfriado con hielo se añaden 7 ml. de una
solución 0.5 N enfriada con hielo de ácido clorhídrico en clo-
roformo. La mezcla se deja en reposo a 0° durante dos horas,
después de lo cual se lava con disolución diluida de bicarbo-
10 nato sódico y agua. La solución clorofórmica se seca sobre
sulfato sódico y el disolvente se evapora in vacuo. La clor-
hidrina residual se usa en el Ejemplo 30 sin purificación pos-
terior.

Ejemplo 30

15 6 α -cloro-9 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona acetónido

Sobre una solución de 500 mg. de la clorhidrina obtenida
en el Ejemplo 29, en 25 ml. de ácido acético glacial, se añaden
3 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la solución resultante
se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas.
20 La mezcla se diluye con agua y cloroformo, la solución cloro-
fórmica se lava con agua, con bicarbonato sódico diluido y otra
vez con agua; se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se
evapora in vacuo. El 6 α -cloro-9 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona
acetónido resultante se recristaliza de acetona-hexano.

25 Ejemplo 31

6 α -cloro-9 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona acetónido

Se deshidrogena 6 α -cloro-9 α -fluoro-16 α -hidroxihidro-
cortisona acetónido en una concentración de 200 μ g./ml. con
Nocardia aurantia, siguiendo el procedimiento que se describe

250890 . 5 AGO



en la solicitud N^o de Serie 660.748.

En lugar del ácido clorhídrico anhidro empleado en el Ejemplo 29 para la apertura del 5 α ,6 α -epóxido, puede emplearse ácido clorhídrico acuoso de la manera siguiente. En éste caso se hidroliza el 3-etileno cetal.

Ejemplo 32

6 β -cloro-9 α -fluoropregnano-5 α ,11 β ,16 α ,17 α ,21-pentol-3,20-diona acetónido

Sobre una solución de 500 mg. de 3-etileno cetal de 5 α ,6 α -óxido-9 α -fluro-16 α -hidroxihidrocortisona acetónido en 20 ml. de dioxano se añaden 2 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade luego cloroformo y se extrae la mezcla con agua, bicarbonato sódico diluido y otra vez con agua. La fase cloroformo-dioxano se seca sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminan in vacuo. La clorhidrina residual se recristaliza de acetona-hexano.

Reemplazando el ácido clorhídrico en los Ejemplos 29 y 32 por ácido bromhídrico ó ácido yodhídrico, se forman los correspondientes 6 β -bromo-derivados y 6 β -yodo-derivados, que pueden convertirse, respectivamente, en el 6 α -bromo-9 α -fluoro-16-hidroxihidrocortisona acetónido y 6 α -yodo-9 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona acetónido, por el procedimiento del Ejemplo 30.

Ejemplo 33

6 β ,9 α -difluoro-pregnano-5 α ,11 β ,16 α ,17 α ,21-pentol-3,20-diona acetónido

Sobre una solución de 500 mg. de 3-etileno cetal de 5 α ,6 α -óxido-9 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona acetónido en 25 ml. de cloroformo se añaden 5 ml. de ácido fluorhídrico

250890

5 AG



acuoso al 48% y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade agua y cloroformo y se neutraliza la mezcla con bicarbonato sódico. La capa clorofórmica se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina in vacuo.

5 La 6β -fluorhidrina residual se recristaliza de acetona-hexano.

La 6β -fluorhidrina se convierte en $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -hidroxihidrocortisona acetónido según se ha descrito en el Ejemplo 30 para el 6β -cloro-3-etileno cetal. Además, puede deshidrogenarse con N.aurantia según se ha descrito en el
10 Ejemplo 31 para el 6α -cloro-compuesto correspondiente.

Ejemplo 34

3-Etileno cetal de 6β - 9α -difluoro-pregnano- $5\alpha,11\beta,$
 $16\alpha,17\alpha,21$ -pentol-3,20-diona acetónido

Sobre una solución de 500 mg. de 3-etileno cetal de $5\alpha,$
15 6α -óxido- 9α -fluoro- 16α -hidroxihidrocortisona acetónido en 60 ml. de benceno seco y 15 ml. de éter absoluto, se añade 1 ml. de eterato de trifluoruro de boro recién redestilado y la solución se deja a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de lavar a fondo con agua, la fase orgánica se seca
20 sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminan in vacuo. La recristalización de acetona-hexano da la 6β -fluorhidrina pura.

Los procedimientos de los Ejemplos 27 a 34 son de aplicación general y pueden utilizarse para transformar cualquier
25 de los productos Δ^4 -pregneno descritos en mis solicitudes, Nos. de serie 677.205 y 714.047, depositadas el 9 de Agosto de 1957 y el 10 de Febrero de 1958, respectivamente, en sus correspondientes $5\alpha,6\alpha$ -óxido-derivados y, por tanto, en los correspondientes 6β -halo- 5α -hidroxi-derivados, a partir de los
30 cuales se preparan los 6α -halo- Δ^4 -pregnanos.

250890

5 AGO



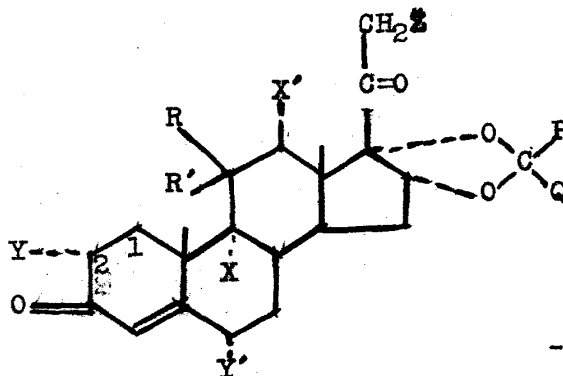
La invención puede modificarse de otros modos incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos, el 6 de Agosto de 1958, bajo el número 753.401, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

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

1.- Un procedimiento de preparar un esteroide de la fórmula general

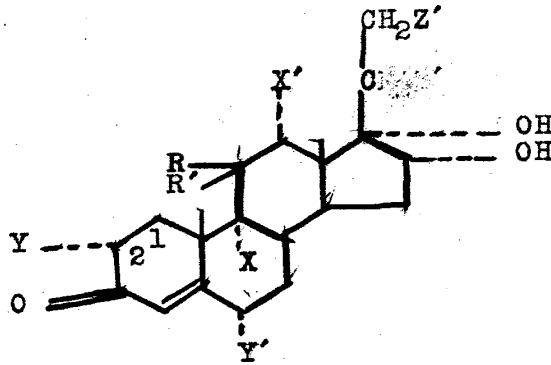


en la que la posición 1,2 es saturada o de doble enlace; R es hidrógeno, R' es β -hidroxi y R y R' juntas son ceto; X es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior o alcoxi inferior; X' es hidrógeno o alquilo inferior; Y es hidrógeno o metilo; Y' es halógeno; Z es hidrógeno, hidróxi o aciloxi; P y Q son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, alquilo (inferior)-arilo monocíclico, heterociclo monocíclico o alquilo (inferior)-hete-

5 AGO.



rociclo monocíclico; y junto con el átomo de carbono al que están unidos, P y Q son cicloalquilo o heterociclo monocíclico, que comprende hacer reaccionar un esteroide de la fórmula general



en la que la posición 1,2 es saturada o de doble enlace, R, R', X, X', Y e Y' significan lo mismo que se ha dicho antes y Z' es hidrógeno o hidroxilo, con un compuesto de fórmula $\begin{matrix} P \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ Q \end{matrix}$, donde P y Q tienen la significación anterior y, si se desea, acilar la posición 21-hidroxilo con un haluro de acilo o un anhídrido de ácido

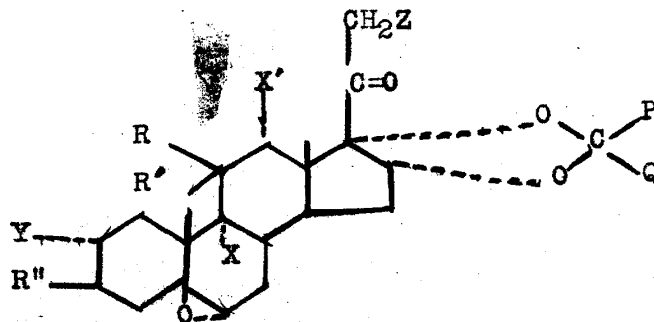
15

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción se realiza tratando una suspensión del esteroide en el aldehído o una cetona con un catalizador ácido, neutralizando el ácido y recuperando el acetal-derivado o el cetal-derivado formado.

20

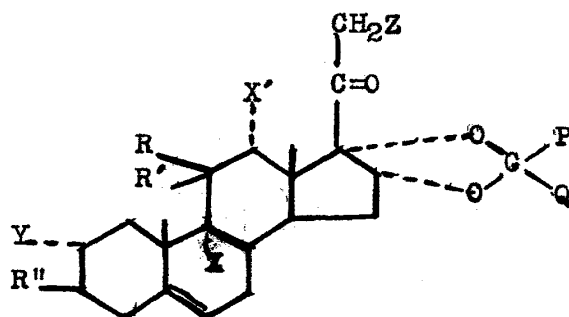
3.- Un procedimiento de preparar un esteroide de la fórmula general:

25





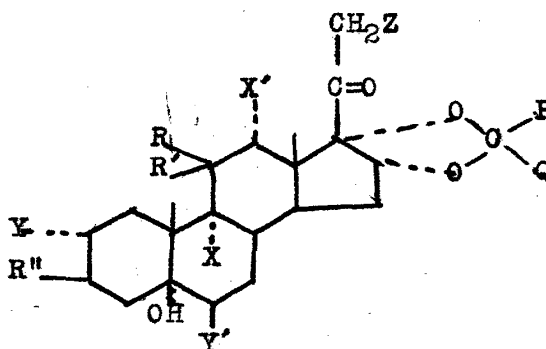
en la que R es hidrógeno, R' es β -hidroxi y R y R' juntos
 son ceto; X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior
 o alcoxi inferior; X' es hidrógeno o alquilo inferior; Y es
 hidrógeno o metilo; R'' es un radical-O- (alquileo inferior)
 -O- o dos alcoxi radicales inferiores; Z es hidrógeno, hidro-
 xi o aciloxi; P y Q son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo
 inferior halogenado, cicloalquilo monocíclico, arilo monocí-
 clico, alquilo (inferior) arilo monocíclico, heterociclo mono-
 cíclico o alquilo (inferior) heterociclo monocíclico; y junto
 con el átomo de carbono al que están unidos, P y Q son ciclo-
 alquilo o heterociclo monocíclico, que comprende hacer reac-
 cionar un esteroide de la fórmula general



----- IV

en la que R, R', X, X', Y, R'', Z, P y Q significan lo mismo
 que se ha dicho arriba, con un perácido, y recuperar el 5 α -,
 6 α -óxido esteroide formado que resulta.

4.- Un procedimiento de preparar un esteroide de la fór-
 mula general



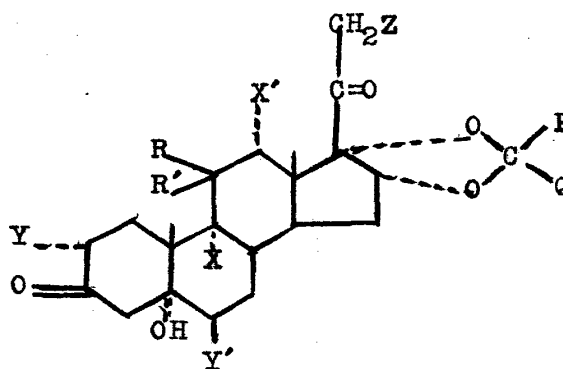
----- V

250890.5A8



en la que Y' es halógeno, R es hidrógeno, R' es β -hidroxi
 juntos R y R' son ceto; X es hidrógeno, halógeno, hidroxi, al-
 quilo inferior o alcoxi inferior; X' es hidrógeno o alquilo in-
 ferior; Y es hidrógeno o metilo; R'' es -O-(alquilenos inferior)
 5 -O- o dos radicales alcoxi inferiores); Z es hidrógeno, hidroxi
 o aciloxi; P y Q son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo infe-
 rior halogenado, cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico,
 alquilo (inferior)-aril monocíclico, heterociclo monocíclico
 o heterociclo monocíclico alquilo (inferior); y junto con el
 10 átomo de carbono al que están unidos, P y Q son cicloalquilo
 o heterociclo monocíclico, que comprende hacer reaccionar un
 esteroide de la fórmula III con haluro de hidrógeno o trifluo-
 ruro de boro bajo condiciones sustancialmente anhidras, y re-
 cuperar el 6β -halo- 5α -hidroxi esteroide formado.

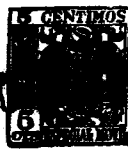
15 5.- Un procedimiento de preparar un esteroide de la fór-
 mula general



----- VI

25 donde R es hidrógeno, R' es β -hidroxi y R y R' juntos son ceto;
 X es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior o alcoxi in-
 ferior; X' es hidrógeno o alquilo inferior; Y es hidrógeno o me-
 tilo; Y' es halógeno, Z es hidrógeno, hidroxi o aciloxi; P y Q
 son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado,
 30 cicloalquilo monocíclico, arilo monocíclico, alquilo (inferior)-

250890-1 AGO



arilo monocíclico, heterociclo monocíclico o alquilo (inferior)
heterociclo monocíclico; y junto con el átomo de carbono al que
están unidos, P y Q son cicloalquilo o heterociclo monocíclico,
que comprende hacer reaccionar un esteroide de fórmula general
5 III con un hidrácido bajo condiciones acuosas y recuperar el
6 β -halo-5 α -hidroxi esteroide formado.

6.- Un procedimiento de preparar los compuestos de la fórmula
mula general I en el que los compuestos de la fórmula general
V ó VI se tratan con un ácido fuerte.

10 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
6 en el que el tratamiento con el ácido fuerte se realiza en
ácido acético glacial.

8.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones
6 ó 7 en el que un 21-hidroxi-grupo libre se esterifica por
15 tratamiento con un haluro de acilo o un anhídrido de ácido.

9.- "Un procedimiento de preparar un esteroide"

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

20 Esta memoria consta de treinta hojas escritas por una
sola de sus caras.

Madrid,

3 AGO 1959

Alberto de Eizaburu
Por Poderes