

253464

P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada en RAHWAY, New Jersey (EE.UU.) 126 East Lincoln

Avenue,

por:

"Procedimiento para la obtención de fluoro-hidroxisteroides"

====:oOo:====

H o m e r i a   d e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a un procedimiento perfeccionado para convertir oxidosteroides en los correspondientes fluoro-hidroxisteroides.

253464

6 NOV



Los fluorosteroides tales como acetato de  $9\alpha$ -fluoro-  
hidrocortisona y  $9\alpha$ -fluoro- $16\alpha$ -hidroxiprednisolona son agentes  
antiflogísticos valiosos de uso corriente en terapéutica. La  
introducción del fluorosustituto en tales compuestos se  
5 efectúa habitualmente haciendo reaccionar el correspondiente  
 $9\beta,11\beta$ -óxido- $21$ -aciloxicompuesto con fluoruro de hidrógeno  
acuoso o anhidro en presencia de un disolvente del  $9\alpha$ -fluoro-  
 $11\beta$ -hidroxicompuesto que resulta. Por ejemplo, se han emplea-  
do con este fin disolventes tales como cloruro de metileno,  
10 cloroformo, mezclas de cloroformo y tetrahidrofurano, y me-  
zclas de ácidos acético y propiónico. Terminada la reacción,  
el producto buscado se recupera lavando la mezcla de reacción  
con un álcali acuoso, separando la solución del disolvente,  
y evaporando éste.

15 El empleo de disolventes para recuperar y separar los  
fluorosteroides presenta varios inconvenientes. En primer  
lugar, se complica la recuperación del producto deseado con  
las operaciones de extractar la capa acuosa, lavar y secar  
la capa de disolvente, y evaporar por último el disolvente.  
20 Además, estas operaciones requieren grandes volúmenes de di-  
solventes, porque los fluorosteroides no son muy solubles en  
ellos. Por otra parte, el empleo de disolventes exige un  
equipo adicional para efectuar la extracción y el lavado, y  
para recuperar los disolventes. Además, este método no sirve  
25 para la fluoración de alcoholes esteroideas tales como  $20$ -  
ceto- $21$ -hidroxipregnanos y pregnanos no saturados, porque  
estos alcoholes son aún más insolubles que los correspon-  
dientes ésteres, y requieren grandes volúmenes de disolventes.  
Por tanto, tales alcoholes se convierten habitualmente pri-  
30 mero en un éster adecuado, como el  $21$ -acetato, y el éster se

253464



5  
10  
convierte luego en el fluoro-hidroxisteroide respectivo. Cuando el producto final buscado es el alcohol libre, es necesario entonces hidrolizar el fluoroéster para obtener el producto que interesa. La reacción del éster de esteroide con fluoruro de hidrógeno ocasiona a veces un desdoblamiento parcial del éster, y se obtiene una mezcla del éster y del alcohol libre que ha de esterificarse o hidrolizarse, según la forma del producto buscado. Los métodos conocidos de preparar los fluorosteroides son por ello poco satisfactorios en varios  
10 sentidos, y se han buscado otros mejores para la preparación de estos esteroides fluorados.

15  
20  
Un objeto de este invento es proporcionar un método perfeccionado para convertir oxidosteroides en los correspondientes fluoro-hidroxisteroides, por el cual pueda recuperarse fácilmente el producto buscado en gran cantidad. Otro objeto es proporcionar un método por el cual puedan convertirse directamente los alcoholes de oxidosteroide en los correspondientes alcoholes de fluoro-hidroxisteroide. Y otro objeto del invento es proporcionar un procedimiento perfeccionado que evite el empleo de grandes cantidades de disolventes y permita recuperar el producto en forma cristalina mediante filtración. Otros objetos del invento se desprenden de la siguiente descripción detallada del mismo.

25  
De conformidad con este invento, tales propósitos se consiguen añadiendo el oxidosteroide a una mezcla de fluoruro de hidrógeno y tetrahidrofurano a bajas temperaturas, enfriando rápidamente la mezcla de reacción que resulta con un álcali acuoso, y recuperando por filtración el fluoro-hidroxisteroide precipitado.

30 Es en realidad sorprendente e inesperado comprobar

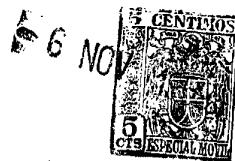
253464



que esta fluoración se pueda efectuar en la mezcla de fluoruro de hidrógeno y tetrahidrofurano sin añadir ningún otro disolvente. Hemos visto que esta mezcla tiene la ventajosa propiedad de ser un disolvente adecuado de los oxidosteroides, y hace innecesario el empleo de otros disolventes. Además, el método del presente invento se puede utilizar para convertir alcoholes de oxidosteroides en los correspondientes alcoholes de fluoro-hidrosteroides, evitando así la necesidad de convertir primero el alcohol en éster y someter luego el éster a fluoración. En consecuencia, nuestro procedimiento tiene la ventaja adicional de evitar la esterificación y la hidrólisis usualmente requeridas al emplear otros métodos de fluoración para convertir los alcoholes de oxidosteroides en los alcoholes de fluoro-hidrosteroides respectivos.

El procedimiento perfeccionado del presente invento se lleva a cabo añadiendo el oxidosteroide sólido, o suspendido en tetrahidrofurano, a una mezcla de fluoruro de hidrógeno y tetrahidrofurano, y dejando proseguir la reacción a baja temperatura durante un lapso suficiente para completar la formación del fluoro-hidrosteroides que interesa. Al realizar este método de preparación de los fluoro-hidrosteroides, se ha comprobado que se obtienen rendimientos máximos del producto buscado efectuando la reacción a temperaturas por debajo de unos 10°C, aunque pueden emplearse también temperaturas de unos 20°C. El procedimiento se desarrolla convenientemente enfriando las soluciones de reacción a una temperatura inferior, del orden de -50°C a -60°C, dejando calentar luego la mezcla de reacción alrededor de 0°C a 10°C, y manteniendo la mezcla a esta temperatura durante tiempo suficiente

253464



para completar la formación del fluoruro-hidroxisteroide buscado.

5 El reactivo fluoruro de hidrógeno-tetrahidrofurano empleado en el procedimiento del presente invento se prepara mezclando fluoruro de hidrógeno anhidro con tetrahidrofuranol  
10 La relación entre ambos cuerpos debe ser mayor de 1 mol de fluoruro de hidrógeno por mol de tetrahidrofurano, pues por debajo de ella la reacción es muy lenta y se obtienen rendimientos reducidos de los fluorosteroides buscados. En general, preferimos emplear un reactivo fluoruro de hidrógeno-tetra-  
15 hidrofurano en el que la relación molecular sea aproximadamente de 3 a 8. A tales concentraciones, la reacción es rápida, y se obtienen rendimientos máximos de los productos deseados, en condiciones insuperables. Hemos comprobado que el empleo de un reactivo consistente en unas 2 partes en peso de fluoruro de hidrógeno y 1 parte en peso de tetrahidro-  
20 furano (relación molar aproximada, 7 a 7,5) es particularmente útil en este procedimiento, porque ese reactivo permite utilizar cantidades mínimas del disolvente.

25 Después de terminada la fluoración, la mezcla se enfría mediante adición de un álcali acuoso. A fin de evitar la formación de subproductos molestos, es preferible efectuar esta extinción de la reacción a temperaturas por debajo de unos 10°C. Puede emplearse cualquier álcali con este objeto, si bien preferimos un álcali acuoso, como carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato sódico o potásico. La  
30 cantidad de álcali utilizada debe ser suficiente para neutralizar el exceso de fluoruro de hidrógeno y alcalinizar débilmente la mezcla de reacción. Preferimos emplear una cantidad equivalente a 1 mol por cada mol de fluoruro de hidrógeno



253464

que haya de neutralizarse.

La adición del álcali acuoso a la mezcla de reacción fluorescente precipita el fluoro-hidroxiesteroide de dicha mezcla. Por lo general, esto sucede en forma de una goma o un aceite que contiene tetrahidrofurano. Este tetrahidrofurano se retira luego calentando la mezcla de reacción a presión reducida, y retirando luego con rapidez el disolvente, y el precipitado se convierte en un sólido cristalino que puede recuperarse fácilmente de la mezcla por filtración.

Nuestro procedimiento perfeccionado para la preparación de fluoro-hidroxiesteroides sirve para convertir oxidosteroides en los que el grupo óxido esté ligado a átomos adyacentes de carbono del sistema anular ciclopentanfenantreno. De este modo, oxidosteroides tales como 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -oxidosteroides, 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroides, 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxidosteroides y 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -oxidosteroides se convierten en los correspondientes 5 $\beta$ -hidroxi-6 $\alpha$ -fluorosteroides, 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxisteroides, 11 $\beta$ -hidroxi-12 $\alpha$ -fluorosteroides y 16 $\alpha$ -fluoro-17 $\beta$ -hidroxisteroides, respectivamente. En particular, este método sirve especialmente para convertir oxidoderivados de 20-cetopregnanos y pregnanos no saturados, incluidos pregnanos sustituidos y pregnanos no saturados sustituidos, en los correspondientes fluoro-hidroxi-20-cetopregnanos y pregnanos no saturados.

Ejemplos dignos de mención de oxidosteroides apropiados que pueden convertirse en los correspondientes fluoro-hidroxiesteroides conforme al procedimiento del presente invento son: 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-17-metiltestosterona; 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metil-androsten-3-ona; 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -óxido-17 $\alpha$ -etil-17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-3-ona; 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -óxido-17 $\alpha$ -etil-

- 6 NOV



253464

17 $\beta$ -hidroxi-4-androster-3-ona; 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17-etinil-17 $\beta$ -  
 hidroxi-1,4,6-androstatrien-3-ona; 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-  
 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -oxido-4,6-pregnadien-3,20-diona; 6 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil-9 $\beta$ ,  
 11 $\beta$ -oxido-17 $\beta$ -hidroxi-4-androster-3-ona; 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,  
 21-dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona; 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ -hidroxi-  
 5 pregnan-3,20-diona; 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-pregna-  
 dien-3,20-diona; 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-16 $\alpha$ -metil-7 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-  
 pregnadien-3,20-diona; 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-  
 pregnen-3,20-diona; 6 $\alpha$ -metil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-  
 10 4-pregnen-3,20-diona; 6 $\alpha$ -metil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-  
 1,4-pregnadien-3,20-diona; 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-21-hidroxi-4-pregnen-  
 3,20-diona; 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-  
 3,20-diona; 6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-  
 pregnadien-3,20-diona; y sus análogos, así como los 21-acilo-  
 15 xiderivados de los apropiados alcoholes.

El método del presente invento es especialmente útil  
 para convertir oxido-20-ceto-17,21-dihidroxi-pregnancia y oxido-  
 20-ceto-17,21-dihidroxi-pregnanos no saturados en los  
 correspondientes fluoro-hidroxiesteroideos. Como se ha expuesto  
 20 anteriormente, cuando el esteroide fluorado que interese  
 es el 21-alcohol, este nuevo procedimiento puede aplicarse  
 para convertir el oxido-21-alcohol directamente en el fluoros-  
 teroide respectivo, evitando así las operaciones complementa-  
 rias de preparar el 21-éster e hidrolizar luego el 21-éster  
 25 fluorado para obtener el alcohol fluorado que se busca. Por  
 ejemplo, el nuevo procedimiento permite convertir 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxi-  
 do-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona di-  
 rectamente en 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-  
 pregnadien-3,20-diona, sin necesidad de convertir primero el  
 30 material de partida en éster ni de hidrolizar el éster



253464

fluorado. Por tanto, el nuevo método hace posible obtener los fluoro-21-alcoholes mucho más económicamente que hasta ahora. No sólo pueden conseguirse rendimientos más altos de los alcoholes desecados, sino que el método evita además el empleo de grandes volúmenes de disolventes, y la necesidad consiguiente de equipo adicional para manipularlos y recuperarlos.

La utilidad del presente procedimiento para convertir oxido-20-ceto-17 $\alpha$ ,21-dihidroxipregnanos y pregnanos no saturados en los respectivos fluoro-hidroxicompuestos es realmente prodigiosa. En primer lugar, se conoce bien la sensibilidad de la cadena lateral 21-OH a los ácidos. Por consiguiente, podría haberse esperado que la reacción de oxido-20-ceto-17 $\alpha$ ,21-dihidroxisteroides con fluoruro de hidrógeno condujera también a la formación de cantidades apreciables de tales subproductos. En segundo lugar, dada la limitada solubilidad de 20-ceto-17 $\alpha$ ,21-dihidroxisteroides en los disolventes usuales, incluido el tetrahidrofurano, podría esperarse que el nuevo procedimiento no sirviese para preparar 20-ceto-17 $\alpha$ ,21-dihidroxisteroides fluorados.

Los siguientes ejemplos se exponen para ilustrar el método perfeccionado de fluoración de oxidosteroides.

EjemPlo 1<sup>o</sup>. 9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Una suspensión de 1,75 g. de 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 4,9 ml. de tetrahidrofurano se enfrió aproximadamente a -60°C, y se mezcló con 7,35 ml. de una mezcla de fluoruro de hidrógeno y tetrahidrofurano (2:1 en peso), en un frasco de polietileno. La mezcla de reacción resultante se mantuvo a unos 5°C durante dos horas, y el óxido se disolvió enseguida a esta temperatura. La mezcla volvió a enfriarse a -60°C, y se añadió despacio



a una mezcla vigorosamente agitada de 26,4 g. de carbonato potásico, 26 ml. de agua y hielo. La mezcla resultante se calentó a unos 30°C, y el tetrahidrofurano se retiró a presión reducida. El producto gomoso separado después de enfriar la mezcla de reacción con el carbonato potásico acuoso se separó así en forma de sólido filtrable. La 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxido-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona se recuperó por filtración, se lavó bien con agua, y se secó hasta peso constante, de 1,73 g. El producto así obtenido se lavó con cuatro porciones de 5 ml. de cloroformo, y se secó hasta peso constante de 1,3 g. de producto, que dio un 90% de pureza por solubilidad de fases.

El producto obtenido se puede purificar más como sigue: Una porción de 1,02 se disolvió en 2 ml. de dimetilformamida y se filtró, y el filtro se lavó dos veces con 0,5 ml. del mismo disolvente. El producto se precipitó por adición de 11,5 ml. de agua al filtrado. La 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxido-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona recuperada por filtración y desecación dio 97% de pureza por solubilidad de fases.

EJEMPLO 22. 9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-21-acetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

En un frasco de polietileno se mezcló una suspensión de 3,95 g. de 9 $\beta$ , 11 $\beta$ -óxido-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -hidroxido-21-acetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona en 5,6 ml. de tetrahidrofurano con 8,4 ml. de fluoruro de hidrógeno-tetrahidrofurano (2:1 en peso) a -60°C. La mezcla se mantuvo a 0-5°C durante unas dos horas, se enfrió aproximadamente a -60°C, y se vertió luego despacio en una solución de 30 g. de carbonato potásico en 30 ml. de agua de hielo. La mezcla resultante se calentó a



unos 30°C a presión reducida, para eliminar el tetrahidrofurano. La 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-21-acetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona precipitada se separó por filtración, y, una vez seca, dio 3,34 g. de producto.

5 EJEMPLO 3º. 6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Una dispersión de 195 mg. de 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 0,6 ml. de tetrahidrofurano se enfrió a -60°C. A la misma temperatura se añadió luego 0,82 ml. de una mezcla de fluoruro de hidrógeno y tetrahidrofurano (2:1 en peso). La solución se puso en un baño de hielo, y se dejó a 0°C durante dos horas. Luego se enfrió a -60°C, y se añadió a gotas a una mezcla de 2,96 g. de carbonato potásico, 3 ml. de agua y 3-4 g. de hielo.

10 La lechada resultante se concentró en vacío hasta separación esencial del tetrahidrofurano, se enfrió y se filtró. El producto se lavó hasta neutralidad con agua, y se secó en vacío hasta 200 mg., y el producto enfriado se sometió a cromatografía sobre Florisil. Las fracciones de acetona al 15% y 20%  
15 en hexano normal se reunieron y trituraron con acetato de etilo, y dieron 6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-9 $\alpha$ -fluoroprednisolona pura, con punto de fusión 229-231°C; UV máx. 2390, EG = 375.

20 EJEMPLO 4º. 11 $\beta$ ,21-dihidroxi-12 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-3,20-diona.

25 Siguiendo la técnica descrita en el ejemplo 1º, con 11 $\beta$ ,12 $\alpha$ -óxido-21-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona como material de partida, se obtiene 11 $\beta$ ,21-dihidroxi-12 $\alpha$ -fluoro-4-pregnen-3,20-diona.

30 La 11 $\beta$ ,12 $\beta$ -óxido-21-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona empleada como material de partida en este ejemplo se puede preparar del modo siguiente:

253464



Se hace reaccionar  $12\alpha$ -bromo-21-hidroxi-4-pregnen-3, 11,20-triona con un exceso de semicarbácida, para formar la 3,20-bissemicarbazona; este compuesto se trata con borohidru- ro de litio en tetrahidrofurano, para formar la 3,20-bisse- micarbazona de  $11\beta$ ,21-dihidroxi- $12\alpha$ -bromo-4-pregnen-3,20-  
5 diona; la reacción de este compuesto con un ácido pirúvico da  $11\beta$ ,21-dihidroxi- $12\alpha$ -bromo-4-pregnen-3,20-diona, y el tra- tamiento de este cuerpo con una base proporciona  $11\beta$ , $12\beta$ - oxido-21-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona.

10 Este último compuesto se puede acetilar luego median- te reacción con anhídrido acético, para obtener el 21-aceto- derivado; tratando este último con el reactivo fluoruro de hidrógeno-tetrahidrofurano, según se ha descrito, se obtiene el 21-acetato de  $11\beta$ ,21-dihidroxi- $12\alpha$ -fluoro-4-pregnen-3,20-  
15 diona.

EJEMPLO 5º.  $9\alpha$ -Fluoro- $11\beta$ , $17\alpha$ ,21-trihidroxi- $16\alpha$ -metil- 1,4-pregnadien-3,20-diona.

Repetiendo la técnica del ejemplo 1º, con  $9\beta$ , $11\beta$ -oxi- do- $17\alpha$ ,21-dihidroxi- $16\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona como  
20 material de partida, se forma  $9\alpha$ -fluoro- $11\alpha$ , $17\alpha$ ,21-trihidroxi-  $16\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona.

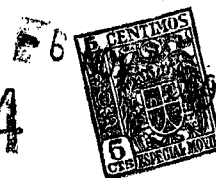
EJEMPLO 6º.  $9\alpha$ -Fluoro- $11\beta$ , $17\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregnen- 3,20-diona.

Conforme a la técnica del ejemplo 1º, empleando como  
25 material de partida  $9\beta$ , $11\beta$ -oxido- $17\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregnen- 3,20-diona, se obtiene  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ , $17\alpha$ ,21-trihidroxi-4-preg- nen-3,20-diona.

EJEMPLO 7º.  $9\alpha$ -Fluoro- $11\beta$ , $17\alpha$ -dihidroxi-21-acetoxi- 1,4-pregnadien-3,20-diona.

30 Por el procedimiento del ejemplo 1º, empleando  $9\beta$ ,  $11\beta$ -oxido- $17\alpha$ -hidroxi-21-acetoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona como material de partida, se obtiene  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ , $17\alpha$ -dihid-

253464



droxi-21-acetoxi-1,4-pregna-3,20-diona.

EJEMPLO 8º.  9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,16,17 $\alpha$ -trihidroxioxi-21-acetoxi-1,4-pregna-3,20-diona.

5

siguiendo la técnica del ejemplo 1º, con 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-16,17 $\alpha$ -dihidroxi-21-acetoxi-1,4-pregna-3,20-diona como material de partida, se obtiene 9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,16,17 $\alpha$ -trihidroxi-21-acetoxi-1,4-pregna-3,20-diona.

EJEMPLO 9º.  9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,16,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxioxi-1,4-pregna-3,20-diona.

10

si se repite la técnica del ejemplo 1º, empleando como material de partida 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-16,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregna-3,20-diona, se obtiene 9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,16,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxioxi-1,4-pregna-3,20-diona.

15

EJEMPLO 10º.  9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregna-3,20-diona.

Por el procedimiento del ejemplo 1º, empleando como material de partida 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-4-pregna-3,20-diona, se obtiene 9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregna-3,20-diona.

20

El 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregna-3,20-diona y su acetato, empleados como materiales de partida en los ejemplos 1º y 2º, pueden prepararse como sigue:

25

Se hace reaccionar 3-acetato de 3 $\alpha$ -hidroxi-16-pregna-11,20-diona con yoduro de metilmagnesio, en presencia de cloruro cuproso, para formar 3-acetato de 16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ -hidroxi-pregna-11,20-diona, que se trata con ácido clorhídrico en metanol acuoso para obtener 16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ -hidroxipregna-11,20-diona. Este último compuesto, que es un potente anestésico, se pone en reacción con anhídrido acético en presencia de ácido p-toluensulfónico (catalizador) para formar una mezcla de enolacetato que contiene 3,20-diacetato de 16 $\alpha$ -metil-

30

253464



3 $\alpha$ ,20-dihidroxi-17,20-pregnen-11-ona; esta mezcla, previa pu-  
rificación cromatográfica sobre alúmina lavada con ácido pa-  
ra eliminar toda materia prima no alterada, se hace reaccio-  
nar con ácido perbenzoico, y el 3,20-diacetato de 16 $\alpha$ -metil-  
5 17 $\alpha$ ,20-epoxi-3 $\alpha$ ,20-dihidroxi-pregnan-11-ona resultante se hi-  
droliza con bicarbonato potásico en metanol para producir  
16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-pregnan-11,20-diona. Este compues-  
to se pone en reacción con bromo en cloroformo para obtener  
21-bromo-16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-pregnan-11,20-diona, que  
10 se trata con yoduro sódico en acetona para formar 21-yodo-  
16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-pregnan-11,20-diona, la cual se con-  
vierte, sin aislamiento, en 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-  
trihidroxi-pregnan-11,20-diona por reacción con acetato potási-  
co anhidro; este compuesto se hace reaccionar con trióxido de  
15 cromo en piridina para formar 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-  
dihidroxi-pregnan-3,11,20-triona. El 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-  
17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-pregnan-3,11,20-triona se pone en reacción  
con bromo en ácido acético glacial y cloroformo, para produ-  
cir 4-bromo-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-pregnan-3,11,20-tri-  
20 ona, que se trata luego con semicarbámina para formar la 3,20-  
bissemicarbazona del 21-acetato de 16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-  
4-pregnen-3,11,20-triona. Esta 3,20-bissemicarbazona se pone  
en reacción con borohidruro sódico para formar la 3,20-bisse-  
carbazona de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-  
25 diona, que se hidroliza en medio ácido para formar 16 $\alpha$ -metil-  
11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona. Este último com-  
puesto se convierte después en el correspondiente 1,4-pregna-  
lienderivado, por contacto con la actividad deshidrogenante de  
microorganismos de la clase escuzomicetos, por ejemplo,  
30 Bacillus sphaericus (ATCC-245) o Nocardia asteroides (ATCC-9960).

253464



La  $16\alpha$ -metil- $11\beta$ , $17\alpha$ , $21$ -trihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona así obtenida se hace reaccionar luego con anhídrido acético en presencia de piridina, para producir el correspondiente  $21$ -acetato de  $16\alpha$ -metil- $11\beta$ , $17\alpha$ , $21$ -trihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona.

5

El  $21$ -acetato de  $11\beta$ , $17\alpha$ , $21$ -trihidroxi- $16\alpha$ -metil- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona se hace reaccionar con un deshidratante, como cloruro de metansulfonilo, para producir  $21$ -acetato de  $16\alpha$ -metil- $17\alpha$ , $21$ -dihidroxi- $1,4,9(11)$ -pregnatrien- $3,20$ -diona.

10

Después de añadir ácido perclorhídrico acuoso a una suspensión de este compuesto y  $N$ -bromosuccinamida en acetona, se obtiene la bromohidrina,  $21$ -acetato de  $9\alpha$ -bromo- $11\beta$ , $17\alpha$ , $21$ -trihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona. La reacción de este último compuesto con metóxido sódico en una mezcla de tetrahydrofurano y metanol da una mezcla de  $9\beta$ , $11\beta$ -óxido- $16\alpha$ -metil- $17\alpha$ , $21$ -dihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona y del  $21$ -acetoderivado, la cual, acetilada con anhídrido acético, se convierte en el  $21$ -acetoderivado. La hidrólisis del acetato con metóxido sódico en metanol da el alcohol libre,  $9\beta$ , $11\beta$ -óxido- $16\alpha$ -metil- $17\alpha$ , $21$ -dihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona.

15

20

La  $9\beta$ , $11\beta$ -óxido- $17\alpha$ , $21$ -dihidroxi- $16\beta$ -metil- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -ona empleada como material de partida en el ejemplo 6<sup>o</sup> se puede preparar como sigue:

A una solución de  $3\alpha$ -acetoxi- $16\beta$ -pregnen- $11,20$ -diona en una mezcla de tetrahydrofurano y éter etílico, se añade diezometano para producir  $3\alpha$ -acetoxi- $16\alpha$ , $17\alpha$ -metilenzopregnen- $11,20$ -diona (p.fus.  $186-190^{\circ}\text{C}$ ), que precipita de la solución. Calentando este compuesto a unos  $180^{\circ}\text{C}$  en vacío, se produce  $3\alpha$ -acetoxi- $16$ -metil- $16$ -pregnen- $11,20$ -diona (p.fus.  $165-167^{\circ}\text{C}$ ), que, por reacción con peróxido de hidrógeno en presencia de

25

30

253464

- 6 NO



hidróxido sódico en solución metanólica durante 18 horas a temperatura ambiente, da 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-16 $\beta$ -metilpregnan-11,20-diona (p.fus. 178-180°C). Tratando este compuesto con ácido perclórico en dioxano acuoso a 25-30°C durante 5 65 horas, y diluyendo con agua la mezcla de reacción resultante, se precipita una mezcla de 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\beta$ -metil-15-pregnen-11,20-diona y 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\beta$ -metil-11,20-pregnan-diona (p.fus. 158-167°C), y se recupera por filtración. La reducción de esta mezcla con hidrógeno en metanol, 10 en presencia de carbonato de paladio y calcio (catalizador) da una mezcla de 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-11,20-diona y 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregnan-11,20-diona, que se aglomera a 150°C. La bromación de esta mezcla con bromo en cloroformo a 40-45°C da una mezcla de 21-bromo-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-11,20-diona y 21-bromo-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregnan-11,20-diona, que, por reacción con acetato potásico y yoduro potásico en acetona, produce una mezcla 15 de 21-acetato de 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\beta$ -metilpregnan-11,20-diona y 21-acetato de 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-11,20-diona. A una solución de esta mezcla de t-butanol acuoso a 10-15°C se añade 11-bromosuccinimida, para producir una 20 mezcla de 21-acetato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-3,11,20-triona y 21-acetato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregnan-3,11,20-triona, la cual, por cromatografía sobre alúmina neutra y elución con cloroformo-benceno (1:1) y benceno, da 21-acetato de 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregnan-3,11,20-triona (p.fus. 210-213°C). La reacción de este compuesto con bromo en una mezcla de ácido acético y cloroformo da el correspondiente 4-bromocompuesto (p.fus. 165-170°C., con la 25 composición), que, por reacción con semicarbald, se convierte 30

253464



5 en la 3-semicarbazona del 21-acetato de 17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$ -  
metil-4-pregnen-3,11,20-triona. Tratando este compuesto con  
una mezcla de ácido acético y ácido pirúvico, se obtiene 21-  
acetato de 17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-4-pregnen-3,11,20-trio-  
na (p.fus. 226-232°C). La conversión de este compuesto en la  
disemicarbazona, la reducción de la disemicarbazona con boro-  
hidruro sódico, y el desdoblamiento del producto de reducción,  
da 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\beta$ -metil-4-pregnen-3,20-diona. La  
10 acetilación de este producto con anhídrido acético en presen-  
cia de piridina proporciona el 21-acetoxi compuesto, que se  
convierte en el correspondiente 1,4-pregnadienderivado, por  
reacción del mismo con dióxido de selenio en alcohol t-butí-  
lico a reflujo durante 48 horas.

15 El 21-acetato de 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-16 $\beta$ -metil-  
1,4-pregnadien-3,20-diona se convierte luego en 9 $\beta$ , 11 $\beta$ -oxido-  
17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona, si-  
guiendo las técnicas antes descritas para el 16 $\alpha$ -metilderi-  
vado correspondiente.

20 La 9 $\beta$ , 11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-1,4-  
pregnadien-3,20-diona empleada como material de partida en el  
ejemplo 4<sup>o</sup> se puede preparar como sigue:

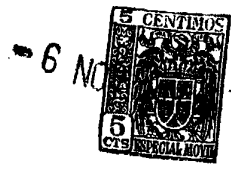
25 Estos compuestos de 6,16-dimetil-11-oxido-1,4-preg-  
nadien-17 $\alpha$ , 21-diol-3,20 se obtienen haciendo reaccionar 16 $\alpha$ -  
metil-4-pregnen-17 $\alpha$ , 21-diol-3,11,20-triona con formaldehido  
en medio ácido, para formar 17 $\alpha$ , 20,20,21-bismetilendioxi-16 $\alpha$ -  
metil-4-pregnen-3,11-diona, que se trata con etilenglicol en  
presencia de un catalizador ácido para producir 3-etilendioxi-  
17 $\alpha$ , 20,20,21-bismetilendioxi-16 $\alpha$ -metil-5-pregnen-11-ona. Este  
último compuesto se pone en reacción con ácido perbenzoico,  
30 ácido perftálico y sus análogos, y así se forma 3-etilendioxi-

253464

6 NO



17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bismetilendioxi-5, 6-epoxi-16 $\alpha$ -metil-pregnan-11-ona  
que se trata luego con ácido fórmico para producir una mez-  
cla de 17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bismetilen-dioxi-16 $\alpha$ -metil-6-formiloxi-  
pregnan-5-ol-3, 11-diona y 17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bismetilendioxi-16 $\alpha$ -  
5 metil-5-formiloxipregnan-6-ol-3, 11-diona; esta mezcla, por  
reacción con un hidróxido alcalino en solución acuosa, se  
convierte en 17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bismetilendioxi-16 $\alpha$ -metil-alopreg-  
nan-3, 6, 11-triona. El compuesto último se hace reaccionar  
con butanol-dioxolano para producir 3-etilendioxi-17 $\alpha$ , 20,  
10 20, 21-bismetilendioxi-16 $\alpha$ -metil-alopregnan-6, 11-diona, que  
se trata con un reactivo metílico de Grignard para formar  
3-etilendioxi-17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bismetilendioxi-6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-  
alopregnan-6 $\beta$ -ol-11-ona. Esta 3-etilendioxi-17 $\alpha$ , 20, 20, 21-  
bismetilendioxi-6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-alopregnan-6 $\beta$ -ol-11-ona se  
15 pone en reacción con un deshidratante, como cloruro de tioni-  
lo en piridina, para formar la correspondiente 3-etilendio-  
xi-17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bismetilendioxi-6, 16 $\alpha$ -dimetil-5-pregnen-11-  
ona, que, por reacción con ácido p-toluensulfónico monohidra-  
tado en acetona, se convierte en 17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bismetilendioxi-  
20 6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-4-pregnen-3, 11-diona. Este último compuesto  
se trata con un ácido orgánico acuoso hidrolizante, para for-  
mar 6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -dimetil-4-pregnen-17 $\alpha$ , 21-diol-3, 11, 20-triona, que  
puede hacerse reaccionar con un acilante para formar el 21-  
acilato respectivo. Alternativamente, la 3-etilendioxi-17 $\alpha$ ,  
25 20, 20, 21-bismetilendioxi-6, 16 $\alpha$ -dimetil-5-pregnen-11-ona antes  
citada puede hacerse reaccionar con hidruro de litio y alu-  
minio, para reducir el 11-cetosustituto a un radical 11 $\beta$ -  
hidroxilo, y producir 3-etilen-dioxi-17 $\alpha$ , 20, 20, 21-bismetilen-  
dioxi-6, 16 $\alpha$ -dimetil-5-pregnen-11 $\beta$ -ol, que, por reacción con  
30 ácido p-toluensulfónico monohidratado en acetona, se convierte



253464

- 18 -

253464

5 en  $17\alpha, 20, 20, 21$ -bismetilendioxi- $6\alpha, 16\alpha$ -dimetil-4-pregnen- $11\beta$ -ol-3-ona; este último compuesto se hace reaccionar con un ácido orgánico acuoso hidrolizante, y así se forma  $6\alpha, 16\alpha$ -dimetil-4-pregnen- $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihiol-3,20-diona, que puede tratarse con un acilante para formar el correspondiente 21-acil-derivado. El 21-acilato de  $6\alpha, 16\alpha$ -dimetil- $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona se convierte luego en el 1,4-pregnadien-compuesto respectivo, por reacción con dióxido de selenio.

10 Seguidamente, el 21-acilato de  $6\alpha, 16\alpha$ -dimetil- $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona se convierte en  $9\beta, 11\beta$ -óxido- $17\alpha, 21$ -dihidroxi- $6\alpha, 16\alpha$ -dimetil-1,4-pregnadien-3,20-diona, siguiendo las técnicas descritas antes para el  $16\alpha$ -metilcompuesto correspondiente.

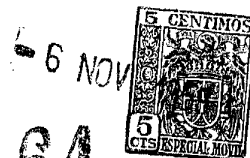
15 -----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1. - Procedimiento para la obtención de fluoro-hidroxisteroides por reacción de oxidosteroides con fluoruro de hidrógeno; el cual comprende añadir el oxidosteroide a una  
 20 mezcla de fluoruro de hidrógeno y tetrahidrofurano, enfriar el producto de reacción resultante, mediante la adición de un álcali acuoso, evaporar el tetrahidrofurano y separar el fluoro-hidroxisteroide precipitado.

2. - Procedimiento para la obtención de fluoro-hidroxisteroides, especialmente para la obtención de  $9\alpha$ -fluoro- $11\beta$ -hidroxisteroides por reacción del  $9\beta, 11\beta$ -oxidosteroide correspondiente con fluoruro de hidrógeno; el cual comprende  
 25 añadir el  $9\beta, 11\beta$ -oxidosteroide a una mezcla de fluoruro de hidrógeno y tetrahidrofurano, enfriar la mezcla de reacción resultante con álcali acuoso, evaporar el tetrahidrofurano,  
 30

253464



y separar el 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxisteroide precipitado.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es un 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-20-cetoprog-nano.

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es una 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-4-pregnen-20-ona.

5.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es un 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-1,4-pregna-dieno.

6.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-17 $\alpha$ ,21-dihidromi-pregnan-3,20-diona.

7.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-17 $\alpha$ ,21-trihidrox-4-pregnen-3,20-diona.

8.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-17 $\alpha$ ,21-dihidromi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

9.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihi-drox-1,4-pregnadien-3,20-diona.

10.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -óxido-16-metil-17 $\alpha$ ,21-dihidrox-1,4-pregnadien-3,20-diona.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el 16-metilsteroide es un 16 $\alpha$ -metilcompuesto.

12.- Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el 16-metilsteroide es un 16 $\beta$ -metilsteroide.

13.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el

253464



que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es una 6,16-dimetil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

5 14.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es una 2,6-dimetil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

15.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidosteroide es una 2,16-dimetil-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

10 16.- Procedimiento para la obtención de fluoro-hidro-  
xisteroides, especialmente para la obtención de 11 $\beta$ -hidroxi-  
12 $\alpha$ -fluorosteroides, por reacción del correspondiente 11 $\beta$ -12 $\beta$ -  
oxidosteroide con fluoruro de hidrógeno; el cual comprende  
añadir el 11 $\beta$ -12 $\beta$ -oxidosteroide a una mezcla de fluoruro de  
hidrógeno y tetrahidrofurano, enfriar la mezcla de reacción  
15 y separar el 11 $\beta$ -hidroxi-12 $\alpha$ -fluorosteroide precipitado.

17.- Procedimiento para la obtención de fluoro-hidro-  
xisteroides.

Esta memoria consta de veinte páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 6 NOV. 1959

P. A.

JOSÉ M. COLIBRERO  
S. P.