

324499



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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 6ALFA,9ALFA-DIFLUORESTER-  
ROIDES", a favor de la firma alemana F. MERCK A.G., residente  
en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los 6-alfa,9-alfa-difluoresteroides son compuestos de excelente eficacia antiflogística, especialmente apropiados para la práctica dermatológica. A este respecto son de particular importancia: el 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-dion-11beta,17alfa-diol, el 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-3,11,20-trien-17alfa-ol, la 6alfa,9alfa-difluor-16metilen-prednisolona y la 6alfa,9alfa-difluor-16metilen-prednisona así como los ésteres de los dos últimos compuestos citados.

10. Se han descrito ya, varios procedimientos para la preparación de estas sustancias. Sin embargo, todos estos proce-

**POOR  
QUALITY**



324499

dimientos, que precisan de un elevado número de etapas, no dan rendimientos satisfactorios.

- Así, por ejemplo, el procedimiento descrito en la Patente alemana 1.140.574 para la preparación del 6alfa,9alfa-difluor-16metilen-1,4-pregnadien-3,20-dion-11beta, 17alfa-diol y el correspondiente 11-estocompuesto, tiene el gran inconveniente de que la epoxidación parcial del doble enlace en posición 16 de la 6alfa-fluor-16-metil-4,16-pregnadien-3,20-diona, se efectúa con rendimiento muy poco satisfactorio.
- 5.
- 10.
- 15.
- Con ninguno de los agentes epoxidantes usuales como perácidos, agua oxigenada alcalina o agua oxigenada terciobutílica, pueden obtenerse rendimientos económicos. La citada epoxidación, de la 6alfa-fluor-16-metilo-1,4,16-pregnatriel-3,20-diona, ciertamente, puede realizarse mucho mejor en el 1-dihidro-derivado, pero la necesaria hidroxilación ulterior en posición 11 se efectúa con escaso rendimiento.

- Se ha encontrado ahora, que es posible preparar con un sorprendente rendimiento económico, el valioso 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-esteroide, si se observa una sucesión de reacciones, bien determinada. Por otra parte, permanecen invariables las conocidas reglas particulares del procedimiento y las condiciones de las reacciones.
- 20.

- El objeto de la invención es, pues, un procedimiento para la preparación del 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-dion-11beta,17alfa-diol, o bien 3,11,20-trion-
- 25.



- 3 -

324499

- 17alfa-ol, partiendo de la 6alfa-fluor-16-metil-4,16-pregna-  
dien-3,20-diona, del modo por si conocido, por epoxidación del  
doble enlace en posición 16 e inmediato desdoblamiento del  
16alfa,17alfa-oxidoesteroide, con formación de un grupo 16-  
5. metileno, por introducción microbiologica de un radical hidro-  
xilo en la posición 11, por introducción de un átomo de flúor  
en posición 9alfa y un doble enlace en la posición 1,2, así co-  
mo oxidación eventual del grupo 11-hidroxi o un grupo ceto,  
consistente en que, en la sucesión discrecional de las res-  
10. tantes etapas, la introducción microbiológica del grupo hidroxilo  
en la posición 11 se efectúa como primera etapa y la epoxidación  
del doble enlace en posición 16 se efectúa después de introducir  
el doble enlace en la posición 1,2.

- La introducción del grupo 11-hidroxi en la 6alfa-fluor-  
15. 16-metil-4,16-pregna-dien-3,20-diona, esto es, aún antes de la  
epoxidación del doble enlace en posición 16 y del desdobra-  
miento ulterior del 16alfa,17alfa-oxidoesteroide con forma-  
ción del grupo 16-metileno, se consigue con un sorprendente  
rendimiento, superior al 30% del valor teórico.

20. Se ha demostrado además, que el rendimiento para la epo-  
xidación parcial del doble enlace en posición 16,17, puede  
ser notablemente acrecentado si esta oxidación no se efectúa,  
como es usual, en un 3-ceto-4-en-esteroide, sino en el corres-  
pondiente compuesto deshidrogenado en posición 1. Es especial-  
25. mente ventajoso efectuar la epoxidación en el curso de la sín-



324499

tesis del 6alfa-fluor-16-metil-1,4,16-pregnatrien-3,20-dion-11-ol, o la de la 6alfa-fluor-16-metil-1,4,9(11),16-pregnatetraen-3,20-diona.

5. Las condiciones de reacción para los métodos operatorios particulares, están suficientemente descritos en la literatura, por lo cual no precisan aquí indicaciones detalladas.

EJEMPLO 1

a) 11-hidroxilación

10. En un fermentador se disponen 50 litros de un caldo de cultivo formado por 0,1% de extracto acuoso de maíz, 0,1% de harina de soja, 1% de glucosa, 0,1% de levadura, 0,1% de ortofosfato monopotásico, 0,025% de sulfato magnésico y 0,15% de nitrato sódico y se inoculan con 5 litros de un cultivo sacudido de *Metarizium anisoplias* y se incuban a 28°, con
15. buena aireación. Después de 20 horas de desarrollo, se añaden 15 g de 6alfa-16-metil-4,16-pregnadien-3,20-diona, disueltos en 600 cc de etanol. Cuatro horas después, se efectúa una segunda adición de 15 g de sustancia en metanol. La reacción termina unas 20 horas después de la primera adición de
20. sustancia. Una vez enfriado, el caldo de fermentación se extrae varias veces con cloruro de metileno. Por concentración de los extractos reunidos, hasta casi 1 litro, se obtienen



324499

21,2 g de 6alfa-fluor-16-metil-4,16-pregnadien-11alfa-ol-3,20-diona, de punto de fusión 259-261°, al concentrar de nuevo, se obtienen aún, 6,4 g de punto de fusión 254-260° C. Una prueba de la primera cristalización funde, después de la recristalización en cloroformo, a 260-262°C.;  $\lambda_{\text{max}}$  239 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  583;  $(\alpha)_D + 68,3^\circ$  (cloroformo).

5. b) 1-hidrogenación

10. b<sub>1</sub>) La mezcla de 10 g de 6alfa-fluor-16-metilen-4,16-pregnadien-11alfa-ol-3,20-diona, 9,4 g de 2,3-dicloro-5,6-dicianquinona y 300 cc de dioxano, se calientan 15 horas bajo reflujo. Después de enfriar se filtra al vacío la diclorodicianhidroquinona precipitada y lo filtrado se lava con lejía de sosa diluida, agua, ácido clorhídrico diluido y agua, se seca y concentra. El residuo obtenido recristaliza en metanol.

15. Rendimiento: 8,22 g de 6alfa-fluor-16-metil-1,4,16-pregnatrien-11alfa-3,20-diona de punto de fusión 301-303°C. (descomposición);  $\lambda_{\text{max}}$  247 milimicras,  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  780.

20. b<sub>2</sub>) En un fermentador, 5 litros de caldo de cultivo formado por 0,1% de Basamin Bush y 0,1% de peptona se inoculan con 500 cc de cultivo sacudido de *Corynebacterium simplex* y se airea bien a 28° durante 12 horas. Luego se añaden 2 g de 6alfa-fluor-16-metil-4,6-pregnadien-11alfa-ol-3,20-diona en 200 cc de metanol. Pasadas 48 horas el caldo de fermentación se extrae varias veces con cloruro de metileno. Concentrando



324499

los extractos se obtienen 1,62 g de 6alfa-fluor-16-metil-1,4-16-pregnatrien-11alfa-ol-3,20-diona, de punto de fusión 301-303°C.

c) Epoxidación

5. 2 g de 6alfa-fluor-16-metil-1,4,16-pregnatrien-11alfa-ol-3,20-diona se disuelven en 200 cc de cloroformo. Después de añadir 1,5 g de ftalomonoperácido, se deja en reposo durante 48 horas a temperatura ambiente. Se aspira luego el ácidoftálico precipitado, se lava lo filtrado con solución de sulfato ferroso y con agua, se seca y concentra. Después de
10. añadir metanol, cristalizan 1,8 g de 6alfa-fluor-16beta-metil-16alfa,17alfa-óxido-1,4-pregnadien-11alfa-ol-3,20-diona; punto de fusión 269-270° C  $\lambda_{max}$  244 milimicras  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  538; (alfa)<sub>D</sub> + 47° (cloroformo).

d) Desdoblamiento de époxido

15. La solución de 2,2 g de 6alfa-fluor-16beta-metil-16alfa-17alfa-óxido-1,4-pregnadien-11alfa-ol-3,20-diona en 25 cc de cloroformo y 220 cc de acetato de etilo, se hierve durante 5 horas a reflujo después de añadir 107 mg de HCl en forma de una solución de acetato de etilo saturada con ácido clorhídrico.
20. Luego se concentra y la cristalización precipitada de 6alfa-fluor-16-metilen-1,4-pregnadien-11alfa,17alfa-diol-3,20-diona se separa por succión. Rendimiento 1,93 g; Punto de fu-



324499

si3n 263-267° C, en cloroformo/metanol. (alfa)<sub>D</sub> = 54° (dioxano);  $\lambda_{\text{max}}$  244,5 milimicras,  $n_{\text{D}}^{20}$  1.525.

e) Deshidrataci3n

- A una soluci3n de 5 g de 6alfa-fluor-16-metilen-1,4-pregnadien-11alfa,17alfa-diol-3,20-diona, en 18 cc de piridina se le aade una soluci3n de 5 g de cloruro de 6cido p-toluolsulf3nico en 18 cc de piridina. Tras un reposo de 18 horas a temperatura ambiente, se vierte en 400 cc de agua helada que contiene 42 cc de 6cido clorh3drico al 37% y la suspensi3n formada se extrae con cloroformo. Los extractos se evaporan hasta el residuo. La resina amarilla obtenida se disuelve en 63 cc de 6cido ac3tico glacial y, despu3s de aadir 75 g de acetato s3dico, se calienta la soluci3n a reflujo durante 30 minutos. La mezcla reaccionante se vierte en 600 cc de agua y el precipitado de 6alfa-fluor-16-metilen-1,4,9-(11)-pregnatrien-17alfa-ol-3,20-diona se succiona.

Rendimiento 4,35.

f) Preparaci3n del 9beta,11beta-ep3xido

- Una soluci3n de 4,35 g de 6alfa-fluor-16-metilen-1,4,9-(11)-pregnatrien-17alfa-ol-3,20-diona, 0,44 g de 6cido p-toluolsulf3nico, 87 cc de 6cido ac3tico glacial y 8,7 cc de anh3drido ac3tico, despu3s de 18 horas de reposo a temperatura ambiente se diluye con 1 litro de agua. El precipitado se succiona,



324499

- se lava bien con agua y se seca. (Rendimiento 4,55). El producto bruto se disuelve en 145 cc de acetona y se le añaden 3,18 g de N-bromosuccinimida, 28 cc de agua y 1 cc de ácido perclórico al 70%. Después de un reposo de 6 horas se diluye con agua y el precipitado se succiona. El producto bruto, seco, (5,4 g) se calienta a reflujo durante 2 horas, con 12 g de acetato potásico en 250 cc de etanol. La mezcla reaccionante se diluye con agua y la suspensión se extrae con cloroformo. El residuo de los extractos (4,4g) se disuelve en 110 cc de metanol caliente. La solución, después de adicionarle 16 cc de lejía de sosa l-n. se hierve durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución se concentra a presión reducida hasta unos 20 cc, y se diluye con 50 cc de agua. Se obtienen 3,5 g de 6alfa-fluor-9beta,11beta-óxido-16-metilen-1,4-pregnadien-17alfa-ol-3,20-diona.
- 5.
- 10.
- 15.

g) Desdoblamiento con ácido fluorhídrico.

- Una solución enfriada a  $-60^{\circ}\text{C}$ ., de 3,05 g de 6alfa-fluor-9beta,11beta-óxido-16metilen-1,4-pregnadien-17alfa-ol-3,20-diona en 18 cc de cloroformo se añade a una mezcla enfriada también a  $-60^{\circ}\text{C}$ ., de 4,95 g de ácido clorhídrico, 7 g de tetrahidrofurano y 3,75 g de cloroformo. Se deja calentar la mezcla reaccionante hasta  $0^{\circ}$ , se la mantiene durante 4 horas a dicha temperatura y se vierte luego en una solución acuosa de bicarbonatosódico. Se separa la fase orgánica se lava bien
- 20.



324499

con agua, se seca y evapora. Tratando el residuo con acetona, cristaliza 1,95 g de 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-11beta,17alfa-diol-3,20-diona.

h) Oxidación

5. En la solución de 0,6 g de 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-11beta,17alfa-diol-3,20-diona en 15 cc de acetona, se efectua una adición gradual, a gotas, a + 50°C., agitando de 0,5 cc de una solución 8-n de anhídrido crómico en ácido sulfúrico, 5 minutos después de terminada la adición se diluye con 100 cc de agua y se succiona la 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-17alfa-ol-3,11,20-triona, Rendimiento: 0,56 g.

E J E M P L O 2

a) 11-hidroxilación

15. En un fermentador pequeño se inoculan, 5 litros de caldo de cultivo compuesto por 1% de sacarosa, 0,25% de extracto de malta, 0,2% de extracto de maíz, 0,2% de nitrato sódico, 0,1% de ortofosfato monopotásico, 0,1% de ortofosfato diamónico, 0,05% de sulfato magnésico y 0,01% de sulfato ferroso, con 700 cc de un cultivo sacudido de *Curvularia lunata* y se incuban a 28° con aireación, primero moderada y luego más fuerte. Después de 24 horas de desarrollo se añaden 5 g de 6alfa-fluor-16-metil-4,16-pregnadien-3,20-diona en 200

324499<sup>22</sup>



cc de metanol. La reacción, que se sigue por cromatografía en capa delgada, llega a su término después de 26 horas. El caldo de fermentación se enfría y se extrae varias veces con cloruro de metileno. De los extractos reunidos y concentrados hasta 200 cc se separan al enfriar 3,7 g de 6alfa-fluor-16-  
5. metil-4,16-pregnadien-11beta-ol-3,20-diona. Punto de fusión 219-224°C. Por precipitación de las aguas madres con éter de petróleo se obtienen otra vez 0,55 g de punto de fusión 215-220°C. Una prueba de la primera cristalización funde a 222-  
10. 224°C. tras la recristalización en cloroformo-metanol.

b) Deshidratación

La suspensión de 5,3 g del 6alfa-fluor-16-metil-4,16  
pregnadien-11beta-ol-3,20-diona, preparada según el ejemplo  
2 a), en 25 cc de dimetilformamida y 4 cc de piridina, se  
15. trata en 25 cc de dimetilformamida y 4 cc de piridina, se  
trata en forma de gotas, bajo agitación, con 2,5 cc de clo-  
ruro del ácido metansulfónico. La mezcla reaccionante se ca-  
lienta luego 1 hora a 90°C., se le añaden, después de enfriar  
120 cc de metanol, se enfría con hielo y se succionan los  
20. cristales de 6alfa-fluor-16-metil-4,9(11),16-pregnadien-3,20-  
diona. Rendimiento 4,62 g.

c) 1-deshidrogenación

c<sub>1</sub>) 1 g de 6alfa-fluor-16-metil-4,9(11),16-pregnatrien-3,20-  
diona, obtenida según el ejemplo 26, mezclada con 0,91 g de



324499

- diclorodicialquinona y 30 cc de dioxano, se calientan durante 10 horas a reflujo y luego se tratan como en el ejemplo 1 b<sub>1</sub>). Rendimiento en 6alfa-fluor-16metil-1,4,9(11),16-pregnatetraen-3,20-diona: 0,73 g.
5. c<sub>2</sub>) 1,5 g de 6alfa-fluor-16metil-4,9(11),16-pregnatrien-3,20-diona se calientan a reflujo durante 24 horas con 400 mg de bióxido de selenio en 80 cc de terbutanol y 0,5 cc de ácido acético glacial. Luego se añaden de nuevo 400 mg de bióxido de selenio y la mezcla reaccionante se calienta durante 24
10. horas más. Después de enfriar, se filtra el selenio separado y lo filtrado se concentra en vacío. La solución del residuo en cloroformo se lava sucesivamente con: solución de bicarbonato sódico, agua, solución de sulfato amónico, agua amoniacal diluida, agua, ácido clorhídrico diluido y agua. Por
15. evaporación de la solución clorofórmica deseada, se obtienen 0,81 g de 6alfa-fluor-16-metil-1,4,9(11),16-pregnatetraen-3,20diona.
- c<sub>3</sub>) En un pequeño fermentador, se inoculan 5 litros del caldo de cultivo con la composición descrita en el ejemplo 1
20. b<sub>2</sub>), con *Corynebacterium simplex* y se airea. Como en el ejemplo 1 b<sub>2</sub>), se hacen fermentar y se tratan 2 g de 6alfa-fluor-4,9(11),16-pregnatrien-3,20-diona. Rendimiento en 6alfa-fluor-16-metil-1,4,9(11),16-pregnatetraen-3,20-diona: 1,67 g.
- d) Epoxidación parcial
25. 0,88 g de 6alfa-fluor-16-metil-1,4,9(11),16-pregnate-



324499

5. traen-3,20-diona, se disuelven en 150 cc de metanol, luego se añaden 9 cc de agua oxigenada al 30% y una solución de 200 mg de carbonato potásico en 8 cc de agua. Después de 48 horas de reposo se acidula con ácido acético, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. El extracto, bien lavado, con agua, se concentra, con lo cual cristalizan 0,62 g de 6alfa-fluor-16beta-metil-16alfa,17alfa-óxido-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona.

e) Desdoblamiento de epóxido.

10. La solución de 1,8 g de 6alfa-fluor-16beta-metil-16alfa,17alfa-óxido-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona en 180 cc de acetato de etilo se hierve a reflujo durante 2 horas, después de añadir 100 mg de ácido clorhídrico. Luego se concentra la solución bajo presión reducida, con lo cual precipitan 1,51 g de 6alfa-fluor-16-metilen-1,4,9(11)-pregnatrien-17alfa-ol-3,20-diona pura. La sustancia puede aplicarse, sin más purificación, para preparar la 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-11beta-17alfa-diol-3,20-diona correspondiendo a los ejemplos 1 f) y 1 g).

20. EJEMPLO 3

3,7 g de la 6alfa-fluor-16-metil-1,4,16-pregnatrien-11alfa-ol-3,20-diona, preparada según el ejemplo 1 b<sub>1</sub>) o 1 b<sub>2</sub>), se tratan con 25 cc de piridina y 3,5 g de cloruro del ácido



324499

- p-toluolsulfónico. Tras un reposo de 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se vierte en 400 cc de agua que contiene 40 cc de ácido clorhídrico al 37%. El 6alfa-fluor-16-metil-1,4,16-pregnatrieno-11alfa-ol-3,20dion-11-tosilato
5. que precipita, se trata con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación de los extractos lavados hasta neutralidad, se calienta a reflujo durante 45 minutos, con 50 cc de ácido acético glacial y 5 g de acetato sódico. Vertiendo en agua, se aislan 3,20 g de 6alfa-fluor-16-metil-1,4,9(11),16-pregnatetraen-3,20-diona.
10. La sustancia, se hace reaccionar correspondientemente para llegar a la 6alfa,9alfa-difluor-16metilen-1,4-pregnadien 11beta,17beta-diol-3,20-diona.

EJEMPLO 4

a) 1-deshidrogenación

15. 2,95 g de la 6alfa-fluor-16-metil-4,16-pregnadien-11 beta-ol-3,20-diona, obtenida, según el ejemplo 2 a), se deshidrogenan como en el ejemplo 2c) para dar la 6alfa-fluor-16-metil-1,4,16-pregnatrien-11beta-ol-3,20-diona. Punto de fusión 251-254°C. Rendimiento 1,63 g (análogo al 2 c<sub>1</sub>), o bien 1,7 g
20. (análogo al ejemplo 2 c<sub>3</sub>).



324499

b) Deshidratación

1 g del producto obtenido según el ejemplo 4a), se hace reaccionar análogamente al ejemplo 2 b), para llegar a la 6alfa-fluor-16-metil-1,4,9(11),16-pregnatetraen-3,20-  
5. diona. Rendimiento 0,86 g.

Las reacciones subsiguientes se efectúan análogamente a uno de los ejemplos precedentes.



324499

## N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente alemana N 64 612 IVb/12o del 23 de Marzo de 1965.

5. 1. Procedimiento para preparar 6alfa,9alfa-difluoresteroides, esencialmente 6alfa,9alfa-difluor-16-metilen-1,4-pregnadien-3,20-dion-11beta,17alfa-diol, o bien 3,11,20-trion-17alfa-ol, a partir de la 6alfa-fluor-16 metil-4,16-pregnadien-3,20-diona, en forma de por sí conocida, mediante epoxidación del doble enlace en posición 16 y desdoblamiento inmediata del 16alfa,17alfa-óxido-esteroide, con formación de un grupo 16-metileno, mediante introducción microbiológica de un grupo hidroxilo en la posición 11, mediante introducción de un átomo de flúor en la posición 9alfa y un doble enlace en la posición 1,2 así como eventual oxidación del grupo 11-hidroxilo para llegar a un grupo ceto, caracterizado porque, en la sucesión discrecional de las restantes etapas, la introducción microbiológica del grupo hidroxilo en la posición 11 se efectúa como
10. primera etapa y la epoxidación del doble enlace en posición 16 se realiza después de la introducción del doble enlace en la posición 1,2.
- 15.
- 20.



324499

2. Procedimiento para preparar 6alfa,9alfa-difluo-  
resteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a  
5. máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 MAR. 1966

JAIME ISERIN  
P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA