

359880

P.- 39.886

Nº 536 E

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de ROUSSEL-UCIAF

~~entidad y de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

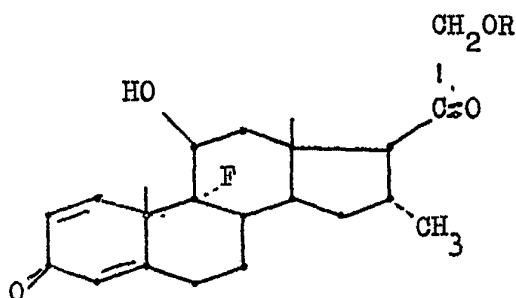
con domicilio en 35, boulevard des Invalides, París, Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 16  $\beta$ -METIL 9-  
FLUORO  $\Delta^1$ -CORTICOSTERONA Y SUS ESTERES" (Clase Inter-  
nacional C07c A61k)

2.XII.68



El presente invento, en cuya realización han participado los Sres. Joly Robert, Warnant Julien y Goffinet Bernard, tiene como objeto, a título de productos industriales nuevos, la 16alfa-metil9alfa-fluoro Delta<sup>1</sup>-corticosterona y sus ésteres de fórmula general



en la cual R = H o un radical acilo, así como un procedimiento de preparación de estos compuestos.

Los nuevos productos encuentran su aplicación en terapéutica gracias a sus propiedades cortisónicas o, en la industria, en calidad de compuestos intermedios para derivados más evolucionados.

"Se sobreentiende que el presente invento concierne a los nuevos compuestos descritos en calidad de productos industriales nuevos, excepto cuando son utilizados como composición farmacéutica o remedio".

En su solicitud de patente francesa del 14 de mayo de 1960, titulada: "nuevos corticosteroides y su procedimiento de preparación" así como en su solicitud de patente especial del 1º de julio de 1960, titulada "Nuevo medicamento especialmente para el tratamiento de los fenómenos inflamatorios de origen reumático, artrítico o hepático", la firma solicitante ya descrito la preparación de la 16alfa-metil Delta<sup>1</sup>-corticosterona y de sus ésteres, y ha indicado que este producto presentaba, con relación a los otros productos cortisónicos conocidos, la ventaja



de provocar una menor eliminación de las sales de potasio.

5 Según el presente procedimiento, se obtienen los nuevos derivados 9alfa-fluorados por la sucesión de las operaciones siguientes, que figuran en el esquema anejo al final de la descripción.

10 Se transforma un éster de la 16alfa-metil-Delta<sup>1</sup>-corticosterona (II) por deshidratación, en éster del 3,20-dioxo 16alfa-metil 21-hidroxi pregna-1,4,9 (11)-trieno (III). Este producto es transformado en bromhidrina (IV) la cual, por acción de los álcalis débiles, proporciona el epóxido correspondiente (VI). Haciendo reaccionar el ácido fluorhídrico con este epóxido, en presencia de dimetilformamida, según el procedimiento descrito por 15 la sociedad solicitante en su solicitud de patente francesa del 22 de enero de 1959, titulada "procedimiento de fluoración", se obtiene el éster buscado (VII) (R = acilo). Por saponificación, el éster proporciona la hormona libre (I) buscada la cual, igual que sus ésteres, presenta una 20 actividad antiinflamatoria más elevada que la 16alfa-metil Delta<sup>1</sup>-corticosterona de partida.

25 Según un modo de ejecución preferente, se realiza la deshidratación en 9,11 por acción de cloruro de metano-sulfonilo o de paratolueno sulfonilo en presencia de piridina y de dimetilformamida y se prepara la bromhidrina por acción de la N-bromosuccinimida en presencia de dimetilformamida y de ácido perclórico, lo cual proporciona el formiato de la bromhidrina.

30 El tratamiento alcalino, para pasar al epóxido, se realiza por acción del bicarbonato de sodio, lo cual

11 MAR 1969



5 saponifica al mismo tiempo la función éster en 21; se acila el epóxido diénico formado y se prepara la fluorhidrina por acción del ácido fluorhídrico en dimetilformamida. El éster obtenido puede ser transformado en hormona libre por saponificación con bicarbonato de sodio acuoso en presencia de metanol.

El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero sin limitarlo.

10 Los puntos de fusión som puntos de fusión instantánea determinados sobre bloque de Kofler.

Las temperaturas están expresadas engrados centígrados.

Las fórmulas desarrolladas de los compuestos figuran en el esquema anejo.

15 Ejemplo.- Preparación de la 16 alfa-metil 9 alfa-fluoro Delta <sup>1</sup> - corticosterona.

Etapas A. Preparación del 21-acetoxi 3,20-dioxo 16alfa-metil Delta 1,4,9 (II)-pregnatrieno (III).

20 Se disuelven 2 g de 21-acetoxi 3,20-dioxo libeta hidroxil 16alfa-metil Delta <sup>1,4</sup> - pregnadieno II en una mezcla de 6 cm<sup>3</sup> de dimetil-formamida y 2,4 cm<sup>3</sup> de piridina, se añaden, en el espacio de 30 minutos, bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, a la temperatura de + 20°C, 1,2 cm<sup>3</sup> de cloruro de metanosulfonilo. Se deja la mezcla de reacción a continuación durante 2 horas a 20°C y después se vierte sobre 100 cm<sup>3</sup> de una mezcla de agua y de hielo.

25 Se filtra con succión el residuo gomoso, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado y se seca.

30



Se obtienen 1,09 g de compuesto III.

El producto crudo es disuelto en alcohol, es tratado con negro animal, es filtrado y el filtrado es lavado con alcohol. Las fases orgánicas reunidas son enfriadas con hielo durante aproximadamente una hora, y después se filtran con succión los cristales obtenidos, se lava con alcohol y se seca. Se recrystaliza en acetona acuosa. P. de f. = 162°,  $\alpha_D^{20} = +76,5^\circ$  ( $c = 0,5\%$ , en acetona).

5

Análisis:  $C_{24}H_{30}O_4 = 382,48$ .

Calculado: C % 75,36 - H % 7,9

Encontrado. 75,5 - 7,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

15

El compuesto de partida (II) ha sido preparado según el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa presentada el 14 de mayo de 1960 a nombre de la sociedad solicitante, titulada "nuevos corticosteroides y su procedimiento de preparación", por reducción de la función cetona en posición 11 del 21-acetoxi 16alfa-metil 3,11,-20-trioxo Delta <sup>1,4</sup>-pregnadieno, después del previo bloqueo de las dos funciones cetónicas en 3 y 20 bajo forma de disemicarbazona y de subsiguiente liberación de las funciones cetonas antes citadas.

20

25

Etapas B.- Preparación del 21-acetoxi 9alfa-bromo-3,20-dioxo, 11beta-formoxi 16alfa-metil Delta <sup>1,4</sup>-pregnadieno (IV).

30

Se disuelven a 20-25°C, y al abrigo de la luz, 2,5 g de 21-acetoxi 3,20-dioxo 16alfa-metil Delta <sup>1,4,9</sup> (11)-pregnatrieno (III) en 25 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, y



después se añaden bajo agitación y con borboteo de nitrógeno, de una sola vez y a 20-25°C, 1,395 g de N-bromo-succinimida. A la solución obtenida se añade, en aproximadamente 5 minutos, la solución siguiente:

5	Acido perclórico	1,395 cm <sup>3</sup>
	Agua	3,487 cm <sup>3</sup>

Se forma el precipitado de la bromhidrina, IV.

Se agita a continuación, bajo nitrógeno, la suspensión durante 2 horas y 30 minutos aproximadamente, se vierte en 10 250 cm<sup>3</sup> de una mezcla de agua y de hielo, se agita durante una hora, se filtra con succión el precipitado, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca. Se obtienen 3,15 g de compuesto IV. P. de f. 160°C, cuyo análisis revela 16, 1% de bromo (teórico 15,75%).

15 El producto es insoluble en agua.

El compuesto IV no está descrito en la bibliografía.

Es empleado para la etapa siguiente de la síntesis sin ninguna purificación.

20 Etapa C.- Preparación del 21-hidroxi 3,20-dioxo 9beta, 11beta-epoxi 16alfa-metil Delta <sup>1,4</sup>-pregnadieno (V).

Se ponen en suspensión, a 20°C, 3 g de compuesto IV en 30 cm<sup>3</sup> de metanol. Se agita y se introduce nitrógeno durante 5 minutos aproximadamente, y después se añade la 25 solución siguiente:

Bicarbonato de sodio	3g
Agua	30cm <sup>3</sup> .

A continuación se calienta a reflujo la suspensión bajo nitrógeno y bajo agitación, durante 20 minutos 30



aproximadamente, y se observa la disolución. La mezcla de reacción es dejada durante 45 minutos bajo estas condiciones, y después es enfriada a  $+ 10^{\circ}\text{C}$  y se le añaden 15 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de ácido acético, al 10%, con el fin de llevar el pH a 5,5-6. Se añaden a continuación 45 cm<sup>3</sup> de agua y se enfría durante una hora a  $-5^{\circ}\text{C}$ . A continuación se filtra con succión el residuo cristalino, se lava con agua y se seca a  $40^{\circ}\text{C}$ . Se obtienen 1,68 g de 21-hidroxi-3,20-dioxo 9beta,11beta-epoxi 16alfa-metil Delta <sup>1,4</sup>-pregnadieno (V), p. de f.  $176-178^{\circ}\text{C}$ . El producto es insoluble en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa D.- Preparación del 21-acetoxi-3,20-dioxo 9beta, 11beta-epoxi 16alfa-metil Delta <sup>1,4</sup>-pregnadieno (VI).

Se disuelven 1,68 g de compuesto V en 6,72 cm<sup>3</sup> de piridina y después se añaden, bajo agitación y bajo nitrógeno, a  $25^{\circ}\text{C}$ , 3,36 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. La mezcla de reacción es mantenida durante aproximadamente 3 horas bajo agitación y bajo nitrógeno a  $30^{\circ}\text{C}$ . Se vierte a continuación sobre 100 cm<sup>3</sup> de una mezcla de agua y de hielo y se agita durante una hora y después se filtra con succión, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca.

El producto crudo es purificado por disolución en caliente en dimetilformamida acuosa, por tratamiento con negro animal, y por cristalización en frío.

Se obtienen 1,55 g de compuesto VI, p. de f.  $177-178^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = + 79^{\circ} \pm 3$  (c % 0,5%, en cloroformo).

71 MAR 30



El producto es soluble en alcohol, acetona, benceno, cloroformo, metanol, acetato de etilo y dimetilformamida, e insoluble en agua y en éter.

Análisis :  $C_{24}H_{30}O_5 = 398,48$ .

5 Calculado : C% 72,33; H% 7,59; O% 20,07.

Encontrado : 72,1; 7,9; 20,0.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Etapa E.- Preparación del 1beta-hidroxi 2l-acetoxi 3,20-dioxo 9alfa-fluro 16alfa-metil Delta <sup>1,4</sup>-pregnadieno (VII).

15 Se introducen 1,223g de compuesto VI en 12,23 cm<sup>3</sup> de la mezcla de dimetilformamida y ácido fluorhídrico (proporción 3:4) enfriada hasta -30°C ± 2°C. La disolución está completa en aproximadamente 15 minutos. A continuación se deja elevarse la temperatura a 0, + 5°C y se mantiene la mezcla de reacción bajo las mismas condiciones durante aproximadamente 2 horas.

20 A continuación se vierte la solución sobre la mezcla de 61 cm<sup>3</sup> de amoníaco y de 183 g de hielo, se abandona durante 2 horas a 20°C y después se filtra con succión, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas delavado, y se seca.

25 El producto crudo es purificado por disolución en caliente en alcohol, por tratamiento con negro animal y por cristalización en frío. Puede ser recristalizado en alcohol. Se obtienen 938 mg de compuesto VII, p. de f.  $254 / \alpha / \overset{20}{D} = + 123^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,5$  %, en cloroformo).

30 Es soluble en cloroformo, soluble en caliente en acetona, poco soluble en benceno, insoluble en agua,



en los ácidos y álcalis diluïdos acuosos y en éster.

Análisis :  $C_{24}H_{31}O_1F$  = 418,49.

Calculado : C% 68,87; H % 7,46; F% 4,54.

Encontrado : 68,6; 7,4; 4,5.

5

Espectro U.V. .  $\lambda_{m\acute{a}x}$  en etanol 239  $m\mu$   $\epsilon = 15\ 100$ .

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10

Etapa F.- Preparación de la 16alfa-metil 9alfa-fluro Delta <sup>1</sup>-corticosterona (I).

Se prepara la suspensión siguiente:

15

Compuesto VII	100 mg
Metanol	2,5 cm <sup>3</sup>
Bicarbonato de sodio	50 mg
Agua	1,15 cm <sup>3</sup>

20

Se hace borbotear nitrógeno a 20°C durante 15 minutos y después se calienta a reflujo la suspensión bajo nitrógeno durante 45 minutos aproximadamente. A continuación se enfría la solución obtenida a 20°C, se ajusta el valor de pH a 5,5 por adición de una solución acuosa de ácido acético al 25%, se destila el metanol y se obtiene una suspensión oleosa. Se enfría durante aproximadamente una hora a 0°C, se filtran con succión los cristales obtenidos, se lava con agua y se seca. Se obtiene el producto crudo, con un rendimiento del orden de 90%, y se recristaliza en acetato de etilo. Se obtiene un producto de p. de f. 217°C, % de fluor = 5,0 (teoría: 5,04%). Este es soluble en alcohol, acetona y cloroformo, soluble en caliente en acetato de etilo, poco soluble en éter y benceno, insoluble en agua, ácidos y álcalis diluí-

25

30



dos acuosos.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 Habiendo sido dado el ejemplo anterior a título no limitativo, se sobreentiende que sin apartarse del marco del invento, se pueden hacer variar las temperaturas o la naturaleza de ciertos reactivos o disolventes dentro de los límites conocidos para el técnico en la materia.

10 El compuesto I puede ser transformado con facilidad en éster por la acción de un anhídrido de ácido o cloruro de ácido en presencia de una base terciaria. En los ésteres mencionados, los radicales de ácido son los de ácidos carboxílicos alifáticos o cicloalifáticos saturados o no saturados, o los de ácidos carboxílicos aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo de los ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico, valeriano, isovaleriano, trimetilacético, caproico, beta-trimetilpropiónico, enántico, caprílico, pelargónico, cáprico, undecílico, undecilénico, laurico, mirístico, 15  
20 palmítico, esteárico, oleico, ciclopentilcarbónico, ciclopropilcarbónico, ciclobutil-carbónico y ciclohexilcarbónico, del ácido ciclopropilmetilcarbónico, ciclobutilmetilcarbónico, ciclopentiletilcarbónico, ciclohexil-etilcarbónico, de los ácidos ciclopentil, ciclohexil-o fenil-acético o propiónico, del ácido benzoico, de los ácidos fenoxialcanoicos tales como los ácidos fenoxiacético, paraclorofenoxiacético, 2,4-diclorofenoxiacético, 4-ter-butilfenoxiacético, 3-fenoxi-propiónico, 4-fenoxibutírico, de los ácidos furano-2-carboxílico, 5-ter-butilfurano 2-carboxílico, 5-bromofurano-2-carboxílico, de los ácidos 25  
30



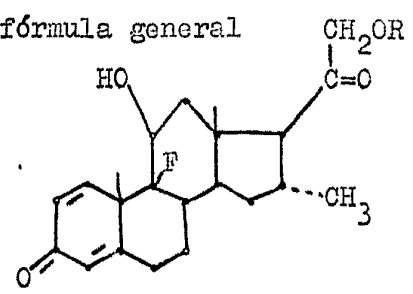
nicotínicos, de los ácidos beta-cetocarboxílicos, por ejemplo de los ácidos acetilacético, propionilacético, butirilacético, de amino ácidos tales como el ácido dietilaminoacético, o el ácido aspártico.

5 En el lugar de los radicales de ácidos carboxílicos, se pueden tener también ácidos sulfónicos así como los de los ácidos fosfórico, sulfúrico o de los hidrácidos halogenados.

REIVINDICACIONES

10 Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presenta para que sean objeto de esta Patente de Introducción por DIEZ años, son los siguientes:

15 1.- Un procedimiento de preparación de la 16alfa-metil9alfa-fluoroDelta<sup>1</sup>-corticosterona y sus ésteres, de fórmula general





en la que R representa hidrógeno o un radical acilo (en particular acetato), caracterizado principalmente porque se transforma un éster de la 16alfa-metilDelta<sup>1</sup>-cortico<sub>terona</sub>, por deshidratación, en éster de 3,20-dioxo 21-  
5 hidroxí 16alfa-metilDelta<sup>1,4,9(11)</sup>-pregnatrieno, del cual se prepara la bromhidrina, la cual, por acción de los álcalis débiles, proporciona el epóxido correspondiente, se somete a este último compuesto a la acción del ácido fluorhídrico en presencia de dimetilformamida y se  
10 obtiene el derivado 9alfa-fluorado buscado, el cual, por saponificación, proporciona la hormona libre, que se puede, llegado el caso, esterificar.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la deshidratación en 9,11 se efectúe por acción  
15 del cloruro de metanosulfonilo o de para-toluenosulfonilo en presencia de piridina y de dimetilformamida.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la preparación de la bromhidrina se realiza por acción de la N-bromosuccinimida en presencia de di  
20 metilformamida y de ácido perclórico, lo cual proporciona la bromhidrina bajo forma de formiato.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el tratamiento alcalino, para pasar al epóxido, se realiza por acción del bicarbonato de sodio y produce,  
25 al mismo tiempo, una saponificación de la función éster en posición 21, que se reesterifica a continuación.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la preparación de la fluorhidrina se efectua por acción del ácido fluorhídrico en dimetil  
30 formamida.



6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la saponificación del éster fluorado se efectúa por medio de bicarbonato de sodio acuoso en presencia de metanol.

5

7.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 16 $\alpha$ -METIL 9 $\alpha$ -FLUORO $\Delta^1$ -CORTICOSTERONA Y SUS ESTERES

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

10

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

Madrid,

P.A.

14 DIC. 1968

*Alta*

4.12.68

TRR/.-

