

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 194**

51 Int. Cl.:

**C07J 5/00** (2006.01)

**C07J 71/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2011 E 11809373 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2596007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 17-desoxi-corticosteroides**

30 Prioridad:

**20.07.2010 US 365950 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.04.2016**

73 Titular/es:

**TARO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD  
(100.0%)  
14 Hakitor Street P.O. Box 10347 Haifa Bay  
26110 Haifa, IL**

72 Inventor/es:

**CHERNIAK, SIMON;  
CYJON, ROSA;  
OZER, ILANA y  
NUDELMAN, IGOR**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 565 194 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

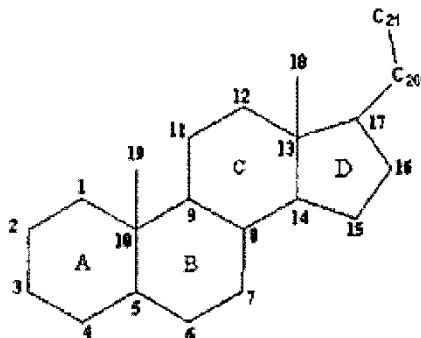
Procedimiento para la preparación de 17-desoxi-corticosteroides

**Campo de la invención**

La presente invención se dirige a un nuevo procedimiento para la preparación de 17-desoxi-corticosteroides.

**5 Antecedentes de la invención**

Los corticosteroides son un tipo particular de esteroides que tienen la fórmula de la cadena principal de carbonos que contiene 21 átomos de carbono en 4 anillos, A a D.



10 Se sabe que los corticosteroides tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades, incluyendo enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

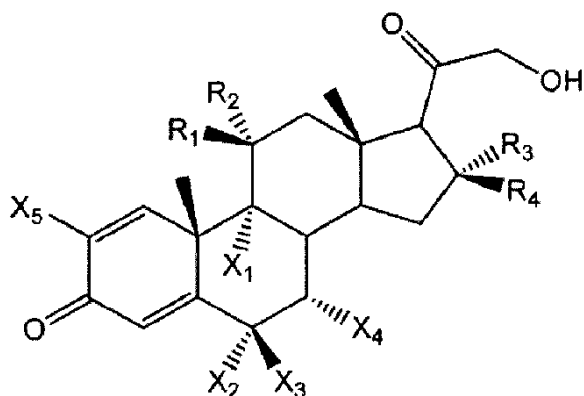
15 Se conoce un gran número de compuestos de 21-hidroxi-20-oxo-17-desoxi-pregnano como sustancias terapéuticamente valiosas con la acción de corticosteroides naturales, es decir de hormonas adrenocorticales, o se pueden usar como productos intermedios para obtener tales sustancias activas. Estos compuestos se han obtenido principalmente al retirar el grupo hidroxilo del carbono 17. La retirada del grupo hidroxilo se lleva a cabo normalmente en varias etapas, habitualmente mediante un intercambio directo o indirecto del grupo hidroxilo por un átomo de hidrógeno. Numazawa et al. (J. Chem. Soc. Chem. Commun., pp. 31-32, 1984 y Chem. Pharm. Bull., v.34 (9), pp.3722-3726 (1986)) divulgan la desoxigenación del resto dihidroxiacetona en C-17 al usar yodotrimetilsilano para la preparación de hidrocortisona, cortisona, prednisolona y prednisona. Las Patentes Alemanas N° 1169444 y 1211194 divulgan una síntesis de 17-desoxicorticosteroides en múltiples etapas. El documento US 4.255.331 también divulga una síntesis de 21-acetato de clocortolona en el que la posición 17 $\alpha$  de la materia prima ya está deshidroxilada.

Los procedimientos descritos anteriormente tienen diversas desventajas. Por lo tanto, hay una necesidad incumplida de un procedimiento mejorado para la preparación de 17-desoxi-corticosteroides en una sola etapa química a partir de materias primas disponibles comercialmente.

**25 Compendio de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de derivados de 17-desoxi-corticosteroides en una sola etapa química. La presente invención es específicamente ventajosa para preparar derivados de 17-desoxi-corticosteroides que tienen uno o más grupos halógeno en las posiciones 2, 6, 7 y 9 del corticosteroide. En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de diflucortolona, desoximetasona, clocortolona, fluocortolona, 7 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona y 2-bromo-6 $\beta$ ,9-difluoro-11,21-dihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. Se encontró sorprendentemente que el procedimiento de la presente invención proporciona una alta regioselectividad de la retirada del hidroxilo de la posición 17 de los corticosteroides mientras que uno o más grupos halógeno en las posiciones 2, 6, 7 y 9 permanecen intactos. La regioselectividad del procedimiento permite el uso de este procedimiento para la preparación fácil de 17-desoxi-corticosteroides biológicamente activos que tienen uno o más grupos halógeno en las posiciones 2, 6, 7 y 9.

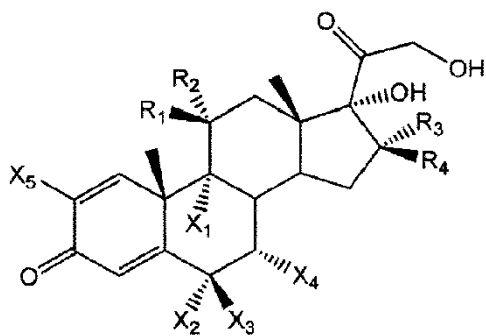
En una realización, la presente invención se refiere a la preparación de un derivado de corticosteroide que tiene la Fórmula general I:



**Fórmula I**

en la que R<sub>1</sub> es OH y R<sub>2</sub> es H, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman juntos un doble enlace con O, R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> es CH<sub>3</sub>, o R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es H, y en la que al menos uno de X<sub>1-5</sub> es independientemente Cl, Br o F.

- 5 El procedimiento de preparación de la presente invención comprende hacer reaccionar el derivado de corticosteroide de Fórmula general II



**Fórmula II**

- 10 en la que R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> y X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> son como se definen anteriormente con un exceso de yoduro de trimetilsililo en presencia de un disolvente aprótico para dar el derivado de 17-desoxi-corticosteroide de Fórmula I.

- 15 El procedimiento de la presente invención no tiene la desventaja mencionada para los procedimientos conocidos ya que proporciona derivados de 17-desoxi-corticosteroides en una sola etapa química. El procedimiento de la presente invención no requiere la protección de los grupos halógeno que están presentes en la materia prima contra reacciones no deseadas con el reactivo yoduro de trimetilsililo. El procedimiento de la presente invención emplea reactivos fáciles de manejar y la reacción avanza con alto rendimiento del derivado de 17-desoxi-corticosteroide. Grupos halógeno particulares que están presentes en la materia prima son átomos de flúor, bromo o cloro en una o más de las posiciones 2, 6, 7 y 9 del corticosteroide.

**Descripción detallada de la presente invención**

- 20 El término "derivados de 17-desoxi-corticosteroides", según se usa en la presente memoria, se refiere a derivados de corticosteroide que no tienen un grupo hidroxilo en la posición 17 y que tienen al menos un grupo halógeno en la posición 2, 6, 7 o 9 del corticosteroide.

- 25 Se ha encontrado sorprendentemente que es posible preparar derivados de 17-desoxi-corticosteroides que tienen al menos un grupo halógeno en la posición 2, 6, 7 o 9 del corticosteroide en una sola etapa química al hacer reaccionar la materia prima hidroxilada en 17 con un exceso de yoduro de trimetilsililo. El procedimiento de la presente invención no requiere la protección de los grupos halógeno presentes en la materia prima contra reacciones no deseadas con el reactivo yoduro de trimetilsililo.

- 30 La preparación de derivados de 17-desoxi-corticosteroides implica hacer reaccionar la materia prima de Fórmula II con un exceso de yoduro de trimetilsililo en presencia de un disolvente aprótico. La relación molar entre el yoduro de trimetilsililo y la materia prima hidroxilada en 17 está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1, preferiblemente entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 6:1.

El disolvente aprótico adecuado para la reacción puede ser, por ejemplo, acetonitrilo, disolventes clorados o disolventes aromáticos, y preferiblemente es cloruro de metileno o acetonitrilo o una combinación de los mismos. Se pueden añadir a la reacción cantidades pequeñas de un codisolvente prótico polar tal como agua o un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> a fin de aumentar el rendimiento de la reacción. En una realización preferida, se puede añadir a la reacción entre

5 aproximadamente 0,05% y aproximadamente 1,0 % (v/v) del codisolvente prótico polar, más preferiblemente, se puede añadir a la reacción entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,5 % (v/v) del codisolvente prótico polar. Un codisolvente prótico polar preferido que se puede usar es metanol o alcohol isopropílico.

Las materias primas hidroxiladas en 17 de Fórmula II son compuestos conocidos que se pueden obtener comercialmente. Estos incluyen, por ejemplo flumetasona, dexametasona, parametasona, betametasona, 9-cloro-6 $\alpha$ -

10 fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona, halopredona o alclometasona.

La temperatura de reacción empleada para la reacción entre el yoduro de trimetilsililo y la materia prima hidroxilada en 17 está en el intervalo de entre aproximadamente -30°C y aproximadamente +30°C, más preferiblemente en el intervalo de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente +20°C.

Dependiendo de las condiciones (temperatura, concentración de yoduro de trimetilsililo y la materia prima, el disolvente, etc.) respectivas, el tiempo de reacción es de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas, más preferiblemente de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas.

Después de la reacción de la materia prima hidroxilada en 17 de Fórmula II con yoduro de trimetilsililo, la solución de reacción se desactiva preferiblemente con tiosulfato o bisulfito sódico. El producto hidroxilado en 17 se aísla usando uno de los procedimientos comunes conocidos en la técnica, preferiblemente usando un disolvente orgánico que no es miscible con agua, tal como acetato de etilo o tolueno.

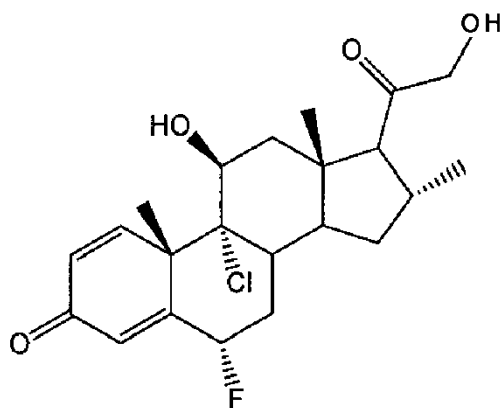
20 Después de la extracción, la reacción se completa al lavar la capa orgánica, preferiblemente con una solución de una base inorgánica débil tal como bicarbonato sódico y una solución saturada de sal tal como cloruro sódico, y evaporar la solución hasta sequedad para dar el 17-desoxi-corticosteroide de la invención. En otras realizaciones, se pueden emplear procedimientos químicos estándar para el aislamiento del corticosteroide, tales como extracción o filtración.

Después de la extracción, la reacción se completa al lavar la capa orgánica, preferiblemente con una solución de una base inorgánica débil tal como bicarbonato sódico y una solución saturada de sal tal como cloruro sódico, y evaporar la solución hasta sequedad para dar el 17-desoxi-corticosteroide de la invención. En otras realizaciones, se pueden emplear procedimientos químicos estándar para el aislamiento del corticosteroide, tales como extracción o filtración.

25 Después de la extracción, la reacción se completa al lavar la capa orgánica, preferiblemente con una solución de una base inorgánica débil tal como bicarbonato sódico y una solución saturada de sal tal como cloruro sódico, y evaporar la solución hasta sequedad para dar el 17-desoxi-corticosteroide de la invención. En otras realizaciones, se pueden emplear procedimientos químicos estándar para el aislamiento del corticosteroide, tales como extracción o filtración.

La presente invención se puede usar preferiblemente para la preparación de diflucortolona, desoximetasona, clocortolona, fluocortolona, 7 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona y 2-bromo-6 $\beta$ ,9-difluoro-11,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona. Más preferiblemente, la presente invención se usa para la preparación de clocortolona y desoximetasona. En una realización preferida, la clocortolona se puede convertir además en pivalato de clocortolona usando métodos conocidos en la técnica.

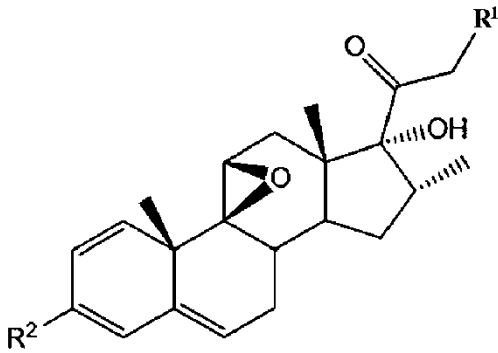
30 La presente invención se refiere además a un método para preparar clocortolona que tiene la estructura de Fórmula III,



**Fórmula III**

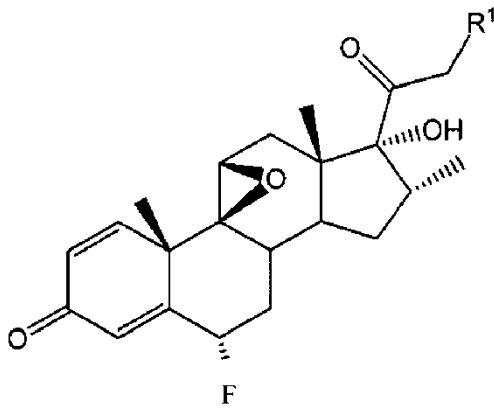
35 comprendiendo el método las etapas de

(a) Hacer reaccionar un epóxido hidroxilado en 17 de Fórmula IV



**Fórmula IV**

con un agente de fluoración estereoselectivo para formar estereoselectivamente un compuesto fluorado en 6α de epóxido hidroxilado en 17 de Fórmula V



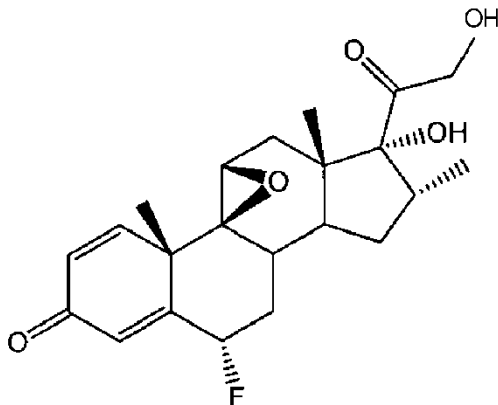
5

**Fórmula V**

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son OC (O)-Rd; en donde cada Rd puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1-4</sub>), preferiblemente CH<sub>3</sub>;

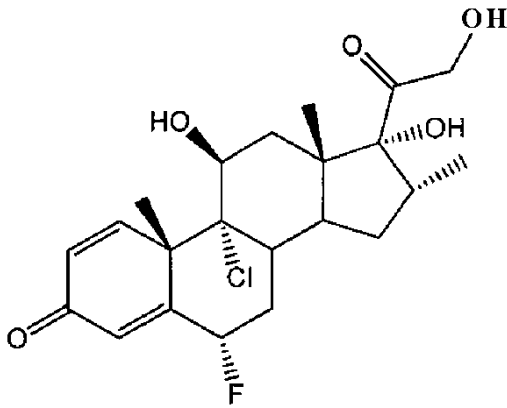
10

(b) hidrolizar el compuesto de fórmula V con un carbonato alcalino, preferiblemente carbonato potásico o sódico, en un disolvente orgánico, preferiblemente en alcohol C<sub>1-3</sub>, para formar un compuesto de fórmula VI;



**Fórmula VI**

(c) abrir el epóxido del compuesto de fórmula VI mediante una reacción con cloruro de hidrógeno, para formar un compuesto de fórmula VII;

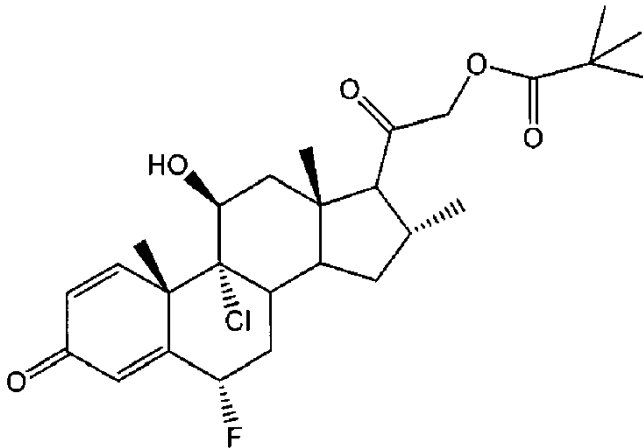


**Fórmula VII**

5 (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con yoduro de trimetilsililo en presencia de un disolvente aprótico, en donde la relación molar entre el yoduro de trimetilsililo y el compuesto de Fórmula VII está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1, para formar un compuesto de fórmula III; y

(e) desactivar la reacción de la etapa (d) y aislar el compuesto de Fórmula III.

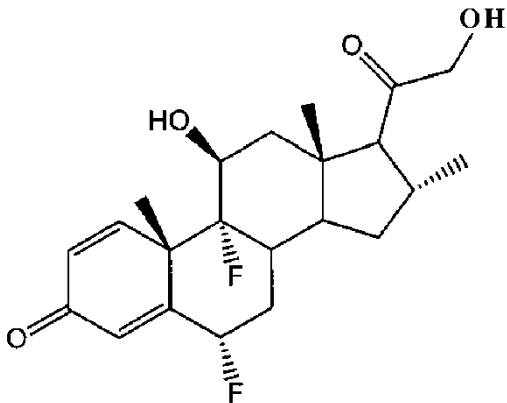
El compuesto de Fórmula III se puede hacer reaccionar además con cloruro de pivaloilo en presencia de una base orgánica, preferiblemente *N,N*-dimetilaminopiridina, y un disolvente orgánico, preferiblemente cloruro de metileno, para formar el compuesto de fórmula XI



10

**Fórmula XI.**

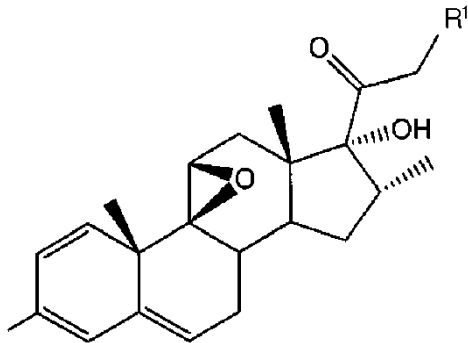
La presente invención se refiere además a un método para preparar diflucortolona que tiene la estructura de Fórmula XII



15 **Fórmula XII**

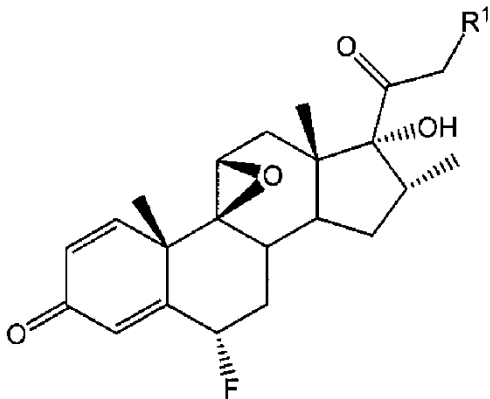
que comprende las etapas de

- a) hacer reaccionar el epóxido hidroxilado en 17 de Fórmula IV



**Fórmula IV**

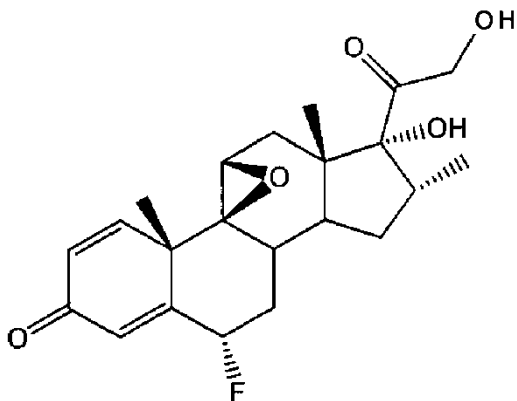
- 5 con un agente de fluoración estereoselectivo para formar estereoselectivamente un compuesto fluorado en 6α de epóxido hidroxilado en 17 de Fórmula V



**Fórmula V**

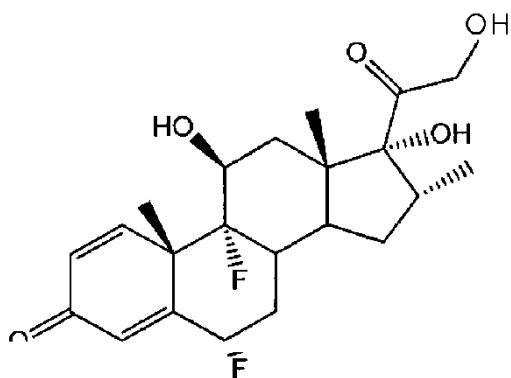
- 10 en donde  $R^1$  y  $R^2$  son OC(O)-Rd; en donde cada Rd puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1-4</sub>), preferiblemente CH<sub>3</sub>;

- b) hidrolizar el compuesto de fórmula V con un carbonato alcalino, preferiblemente carbonato potásico o sódico, en un disolvente orgánico, preferiblemente en alcohol C<sub>1-3</sub>, para formar un compuesto de fórmula VI;



15 **Fórmula VI**

- c) abrir el epóxido del compuesto de fórmula VI mediante una reacción con fluoruro de hidrógeno para formar un compuesto de fórmula XIII;

**Fórmula XIII**

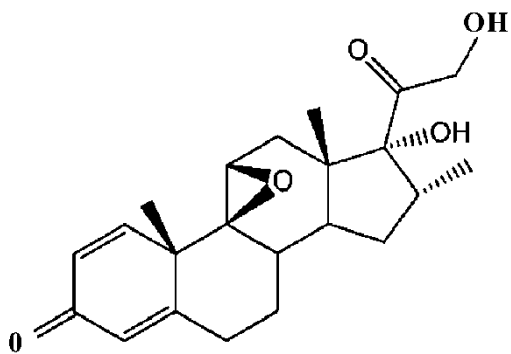
5 d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIII con yoduro de trimetilsililo en presencia de un disolvente aprótico, en donde la relación molar entre el yoduro de trimetilsililo y el compuesto de Fórmula XIII está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1, para formar un compuesto de fórmula XII; y

e) desactivar la reacción de la etapa (d) y aislar el compuesto de Fórmula XII.

El método de fluoración en 6a usado en la presente invención se divulga en las Patentes de EE. UU. N° 7.098.328 y 7.718.793, que están cedidas al solicitante de la presente invención.

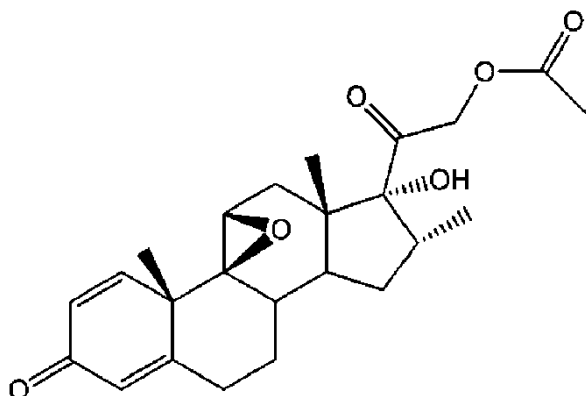
10 En una realización específica, el agente de fluoración estereoselectivo que se ha de usar en la presente invención se selecciona de compuestos de fluoropiridinio y compuestos de fluoroquinuclidio. En una realización preferida, el agente de fluoración estereoselectivo se selecciona del grupo que consiste en triflato de 1-fluoropiridinio, tetrafluoroborato de 1-fluoropiridinio y heptafluorodiborato de 1-fluoropiridiniopiridina. El agente de fluoración más preferido es el bis-(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor®).

15 El epóxido hidroxilado en 17 de Fórmula IV se genera preferiblemente al hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula VIII

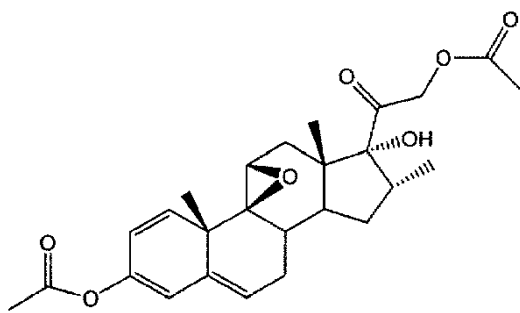
**Fórmula VIII**

con un agente de acetilación en presencia de una base débil y un disolvente polar para formar el compuesto de fórmula IX;



**Fórmula IX;**

y hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX con acetato de isopropenilo para formar el compuesto de Fórmula X

**5 Fórmula X.**

El agente de acetilación es preferiblemente anhídrido acético o cloruro de acetilo, la base débil es preferiblemente acetato sódico o acetato potásico y el disolvente polar es preferiblemente dimetilacetamida o dimetilformamida.

La reacción de la etapa (a) se efectúa en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo y diclorometano, preferiblemente con acetonitrilo. La reacción se efectúa preferiblemente a temperatura ambiente.

La presente invención también se refiere a preparaciones medicinales en forma de unidades de dosificación que contienen al menos uno del derivado de 17-desoxi-corticosteroide según la invención solo o mezclado con uno o más adyuvantes, especialmente preparaciones medicinales en forma sólida o semisólida.

Los siguientes ejemplos se presentan a fin de ilustrar más a fondo las realizaciones preferidas de la invención.

**15 Ejemplos**

Métodos: Las estructuras de los derivados de 17-desoxi-corticosteroides producidos mediante el procedimiento de la presente invención se confirmaron mediante espectros infrarrojos, espectros de MS y métodos de NMR y mediante comparación con los patrones correspondientes.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR se determinaron en un Varian 500 MHz usando DMSO deuterado adecuado y tetrametilsilano (TMS) como una referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresaron en ppm ( $\delta$ ) con respecto al TMS y la constante de acoplamiento (J) en Hz. Se usaron técnicas de NMR estándar conocidas para determinar la multiplicidad que se abrevió como sigue: s-singlete, d-doblete, t-triplete, q-cuadruplete, m-multiplete, dd-doble doblete.

Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro Finnigan LC/MS modelo LCQ DUO usando Cl. Los datos se expresaron en unidades de m/e y con las intensidades relativas dadas en porcentaje (%).

Los espectros de IR se registraron en un instrumento de FT-IR Nicolet Avatar 360 usando pellas de bromuro. La longitud de onda de absorción se expresa en  $\text{cm}^{-1}$ .

## Ejemplo 1

## Síntesis de diflucortolona a partir de flumetasona

Se añadieron 20 ml de acetonitrilo seco enfriado hasta  $-20^{\circ}\text{C}$  y 0,7 ml de yoduro de trimetilsililo a 1,0 g (2,43 mmol) de flumetasona (Fórmula II:  $\text{R}_1$  es OH,  $\text{R}_3$  es  $\text{CH}_3$ ,  $\text{X}_1$  y  $\text{X}_2$  son F, todos los otros R y X son H) en la corriente de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a  $-20^{\circ}\text{C}$ , se desactivó con tiosulfato sódico al 5% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 0,9 g (93% de rendimiento con relación a la materia prima) de diflucortolona (Fórmula I:  $\text{R}_1$  es OH,  $\text{R}_3$  es  $\text{CH}_3$ ,  $\text{X}_1$  y  $\text{X}_2$  son F, todos los otros R y X son H).

Los resultados de MS, IR y NMR del producto de diflucortolona son como sigue:

MS: 395 (MH<sup>+</sup>), 375 (MH-HF), 355 (MH-2HF).

IR (KBr): 3.440 (OH), 1.720 (CO), 1.671 (CO), 1.627 (C=C), 1.605 (C=).

$^1\text{H-NMR}$ : 7,29 (d, 1H, H-1), 6,28 (dd, 1H, H-2), 5,68 (m, 0,5H, H-6), 5,61 (m, 0,5H, H-6), 5,51 (m, 1H, H-11), 5,03 (t, 1H, H-21), 4,11 (m, 1H, H-11), 4,01 (d, 2H, H-21), 2,54-2,68 (m, 1H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,19-2,25 (m, 2H), 1,88 (d, 1H), 1,62-1,76 (m, 3H), 1,48 (s, 3H, Me-19), 1,42-1,56 (m, 1H), 1,21-1,1,16 (m, 2H), 0,872 (d, 3H, Me-22), 0,83 (s, 3H, Me-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ : 209,714 ( $\text{C}_{20}$ ), 184,393 ( $\text{C}_3$ ), 162,910, 162,808 ( $\text{C}_5$ , escisión de F), 151,952 ( $\text{C}_1$ ), 128,952 ( $\text{C}_2$ ), 119,483, 119,375 ( $\text{C}_4$ , escisión de F), 100,768, 99,360 ( $\text{C}_9$ , escisión de F), 87,915, 86,081 ( $\text{C}_6$ , escisión de F), 70,080, 69,796 ( $\text{C}_{11}$ , escisión de F), 69,010 ( $\text{C}_{21}$ ), 66,784 ( $\text{C}_{17}$ ), 59,683 ( $\text{C}_{13}$ ), 48,116, 47,940, 47,906, 47,717 ( $\text{C}_{10}$ , escisión de F), 44,481 ( $\text{C}_{13}$ ), 42,667 ( $\text{C}_{14}$ ), 33,753, 33,598 ( $\text{C}_7$ , escisión de F), 32,548 ( $\text{C}_{15}$ ), 32,061, 31,973, 31,912, 31,824 ( $\text{C}_8$ , escisión de F), 30,146 ( $\text{C}_{12}$ ), 22,727, 22,680 ( $\text{C}_{19}$ , escisión de F), 21,604 ( $\text{C}_{22}$ ), 15,722 ( $\text{C}_{18}$ ).

## Ejemplo 2:

## Síntesis de desoximetasona a partir de dexametasona

Se obtuvo desoximetasona (Fórmula I:  $\text{R}_1$  es OH,  $\text{R}_3$  es  $\text{CH}_3$ ,  $\text{X}_1$  es F, todos los otros R y X son H) a partir de dexametasona (Fórmula II:  $\text{R}_1$  es OH,  $\text{R}_3$  es  $\text{CH}_3$ ,  $\text{X}_1$  es F, todos los otros R y X son H) al hacer reaccionar dexametasona con yoduro de trimetilsililo en acetonitrilo según se describe en el Ejemplo 1, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a  $0^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento con relación a la materia prima era 80%.

Los resultados de MS y IR del producto de desoximetasona son como sigue:

MS: 377 (MH<sup>+</sup>), 357 (MH-HF), 339 (MH-HF-H<sub>2</sub>O).

IR (KBr): 3.517 (OH), 3.348 (OH), 1.720 (CO), 1.671 (CO), 1.616 (C=C), 1.599 (C=C).

## Ejemplo 3:

## Síntesis de desoximetasona a partir de dexametasona

Se disolvieron 15 g (38,22 mmol) de dexametasona en 225 ml de una mezcla de diclorometano y acetonitrilo (95:5) enfriada hasta  $-8^{\circ}\text{C}$  y se añadieron 16,5 ml de yoduro de trimetilsililo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a  $-8^{\circ}\text{C}$ , y se desactivó con bisulfato sódico al 30%. La solución de diclorometano se lavó con una solución de bicarbonato sódico. Una solución de 115 ml de ácido clorhídrico (32%) se añadió a la solución de diclorometano y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de diclorometano se lavó con 110 ml de ácido clorhídrico (32%). La solución de ácido clorhídrico (225 ml) se diluyó a continuación con 200 ml de agua, se agitó durante 1 hora y se filtró, seguido por la adición de otros 250 ml de agua a la solución. Después de 1 hora, la mezcla se filtró para dar 12 g de desoximetasona (83%).

## Ejemplo 4:

Síntesis de clocortolona a partir de 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se obtuvo clocortolona (Fórmula I:  $\text{R}_1$  es OH,  $\text{R}_3$  es  $\text{CH}_3$ ,  $\text{X}_1$  es Cl,  $\text{X}_2$  es F, todos los otros R y X son H) a partir de 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (Fórmula II:  $\text{R}_1$  es OH,  $\text{R}_3$  es  $\text{CH}_3$ ,  $\text{X}_1$  es Cl,  $\text{X}_2$  es F, todos los otros R y X son H) al hacer reaccionar con yoduro de trimetilsililo en acetonitrilo según se describe en el Ejemplo 1, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a  $20^{\circ}\text{C}$ . El rendimiento con relación a la materia prima era 63%.

Los resultados de MS, IR y NMR del producto de clocortolona son como sigue:

MS: 411 (MH<sup>+</sup>), 391 (MH-HF), 371 (MH-2HF), 353 (MH-2HF-H<sub>2</sub>O).

## ES 2 565 194 T3

IR (KBr): 3.583 (OH), 3.506 (OH), 3.303 (OH), 1.704 (CO), 1.761 (CO), 1.632 (C=C), 1.600 (C=C).

<sup>1</sup>H-NMR: 7,30 (d, 1H, H-1), 6,27 (dd, 1H, H-2), 5,09 (m, 1,5H, H-6,OH-11), 5,55 (m, 0,5H, H-6), 5,04 (t, 1H, H-21), 4,30 (m, 1H, H-11), 4,02 (d, 2H, H-21), 2,54-2,68 (m, 1H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,19-2,25 (m, 2H), 1,88 (d, 1H), 1,62-1,76 (m, 3H), 1,59 (s, 3H, Me-19), 1,18-1,25 (m, 2H), 0,872 (d, 3H, Me-22), 0,89 (s, 3H, Me-18).

5 <sup>13</sup>C-NMR: 209,707 (C<sub>20</sub>), 184,414 (C<sub>3</sub>), 162,673, 162,565 (C<sub>5</sub>, escisión de F), 152,080 (C<sub>1</sub>), 128,607 (C<sub>2</sub>), 119,422, 119,375 (C<sub>4</sub>, escisión de F), 87,414 (C<sub>9</sub>, escisión de F), 85,979, 84,341 (C<sub>6</sub>, escisión de F), 73,451 (C<sub>11</sub>), 69,017 (C<sub>21</sub>), 66,851 (C<sub>17</sub>), 59,683 (C<sub>13</sub>), 49,903, 47,805 (C<sub>10</sub>, escisión de F), 44,421 (C<sub>13</sub>), 42,078 (C<sub>14</sub>), 33,855, 33,699 (C<sub>7</sub>, escisión de F), 32,609 (C<sub>15</sub>), 32,521, 32,183 (C<sub>8</sub>, escisión de F), 30,132 (C<sub>12</sub>), 24,135 (C<sub>19</sub>), 21,631 (cay), 16,331 (C<sub>18</sub>).

10 Ejemplo 5:

Síntesis de clocortolona a partir de 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se obtuvo clocortolona como se describe en el Ejemplo 4 usando acetonitrilo que también contenía 0,5% (v/v) de agua. El rendimiento con relación a la materia prima era 60%.

Ejemplo 6:

15 Síntesis de clocortolona a partir de 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se hizo reaccionar 1 g de 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (2,34 mmol) con 1,2 ml de yoduro de trimetilsililo (8,2 mmol) en 20 ml de acetonitrilo que contenían 0,1% de metanol a 0°C durante 30 minutos en una corriente de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de tiosulfato sódico y bicarbonato sódico al 5%. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener clocortolona. El rendimiento con relación a la materia prima era 72%.

20

Ejemplo 7:

Síntesis de clocortolona a partir de 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro 11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Se obtuvo clocortolona como se describe en el Ejemplo 4 usando acetonitrilo que también contenía 0,1% (v/v) de alcohol isopropílico. El rendimiento con relación a la materia prima era 85%.

25 Ejemplo 8:

Síntesis de fluocortolona a partir de parametasona

Se obtiene fluocortolona (Fórmula I: R<sub>1</sub> es OH, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>, X<sub>2</sub> es F, todos los otros R y X son H) mediante la reacción de parametasona (Fórmula II: R<sub>1</sub> es OH, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>, X<sub>2</sub> es F, todos los otros X y R son H) con yoduro de trimetilsililo en acetonitrilo como se describe en el Ejemplo 1.

30 Ejemplo 9:

Desoxigenación de alclometasona

Se obtiene 7 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (Fórmula I: R<sub>1</sub> es OH, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> es Cl, todos los otros X y R son H) a partir de alclometasona (Fórmula II: R<sub>1</sub> es OH, R<sub>3</sub> es CH<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> es Cl, todos los otros X y R son H) mediante la reacción de alclometasona con yoduro de trimetilsililo en acetonitrilo como se describe en el Ejemplo 1.

35

Ejemplo 10:

Desoxigenación de halopredona

Se obtiene 2-bromo-6 $\beta$ ,9-difluoro-11,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (Fórmula I: R<sub>1</sub> es OH, X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> son F, X<sub>5</sub> es Br, todos los otros X y R son H) a partir de halopredona (Fórmula II: R<sub>1</sub> es OH, X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> son F, X<sub>5</sub> es Br, todos los otros X y R son H) mediante la reacción de halopredona con yoduro de trimetilsililo en acetonitrilo como se describe en el Ejemplo 1.

40

Ejemplo 11:

Desoxigenación de betametasona

Se obtiene 11 $\beta$ ,21-dihidroxi-9-fluoro-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (Fórmula I: R<sub>1</sub> es OH, R<sub>4</sub> es CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> es F, todos los otros X y R son H) mediante la reacción de betametasona (Fórmula II: R<sub>1</sub> es OH, R<sub>4</sub> es CH<sub>3</sub>, X<sub>1</sub> es F, todos los otros X y R son H) con yoduro de trimetilsililo en acetonitrilo como se describe en el Ejemplo 1.

45

## Ejemplo 12:

## Síntesis de pivalato de clocortolona

La clocortolona se convirtió en el pivalato de clocortolona correspondiente mediante la reacción con cloruro de pivaloílo. Se diluyeron 9 g (0,022 moles) de clocortolona con 90 ml de cloruro de metileno y se añadieron 13,38 g (0,11 moles) de N,N-dimetilaminopiridina seguido por 5,4 ml (0,044 moles) de cloruro de pivaloílo. La mezcla se agitó durante la noche y se lavó con ácido clorhídrico diluido y agua. La solución orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 8,5 g de pivalato de clocortolona. El producto en bruto se purificó mediante cristalización en una mezcla de metanol-cloruro de metileno.

## Ejemplo 13:

10 Síntesis de 21-acetato de 17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona a partir de 17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16  $\alpha$  -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

15 Se disolvieron 100 g de 17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona en 500 ml de N,N-dimetilacetamida y se añadieron 44 g de acetato potásico seguido por la adición de 110 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 1.000 ml de agua y la suspensión formada se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvieron 109,7 g (98%) de 21-acetato de 17-hidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

## Ejemplo 14:

Síntesis de 21-acetato de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-hidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona a partir de 21-acetato de 17-hidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona

20 Se disolvieron 100 g de 21-acetato de 17-hidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona en acetato de isopropenilo (1.050 ml) y se añadieron 2 ml de ácido sulfúrico concentrado para formar una suspensión. La mezcla se agitó durante media hora y la reacción se desactivó mediante la adición de trietilamina para obtener un pH neutro. La solución formada se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en acetonitrilo (1.000 ml) y se añadieron 137 g de F-TEDA. La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con agua y se filtró. El precipitado se lavó con agua, se trituró con metanol y se filtró. Se obtuvieron 60 g de 21-acetato de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.

## Ejemplo 15:

Síntesis de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metilpregma-1,4-dieno-3,20-diona a partir de 21-acetato de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16- $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

30 Una solución de carbonato potásico (45 g) en agua (280 ml) se añadió a una suspensión de 47 g de 21-acetato de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16- $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona en metanol (565 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h y se diluyó con agua. Se formó un precipitado de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó. El rendimiento era 36 g.

## 35 Ejemplo 16:

Síntesis de diflucortolona a partir de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Una solución de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (2,4 g) en ácido fluorhídrico al 70% (25 ml) se agitó durante 5 horas a de -10°C a -15°C. A continuación, la solución se diluyó con 250 ml de agua, se agitó durante 1 hora más y el precipitado de flumetasona se filtró.

40 Se añadieron 20 ml de acetonitrilo seco enfriado hasta -20°C y 0,7 ml de yoduro de trimetilsililo a 1,0 g (2,43 mmol) de flumetasona en la corriente de nitrógeno seco. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -20°C, se desactivó con tiosulfato sódico al 5% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico seguido por evaporación hasta sequedad para obtener 0,9 (93%) g de diflucortolona.

## 45 Ejemplo 17:

Síntesis de pivalato de clocortolona a partir de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$  metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

50 Una solución de 6 $\alpha$ -fluoro-17,21-dihidroxi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (2,4 g) en ácido clorhídrico al 70% (25 ml) se agitó durante 5 horas a de -10°C a -15°C. A continuación, la solución se diluyó con 250 ml de agua, se agitó durante 1 hora más y el precipitado de 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona se filtró.

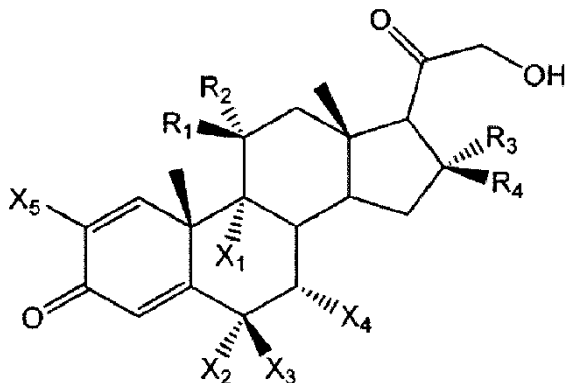
Se obtuvo clocortolona a partir de 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona al hacer reaccionar con yoduro de trimetilsililo en acetonitrilo como se describe en el Ejemplo 16, excepto que la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 20°C. El rendimiento con relación a la materia prima era 63%.

5 Para obtener pivalato de clocortolona, 9 g (0,022 moles) de clocortolona se disolvieron en 90 ml de cloruro de metileno y se añadieron 13,38 g (0,11 moles) de N,N-dimetilaminopiridina seguido por 5,4 ml (0,044 moles) de cloruro de pivaloilo. La mezcla se agitó durante la noche y se lavó con ácido clorhídrico diluido y agua. La solución orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 8,5 g de pivalato de clocortolona. El producto en bruto se purificó mediante cristalización a partir de una mezcla de metanol-cloruro de metileno.

10

## REIVINDICACIONES

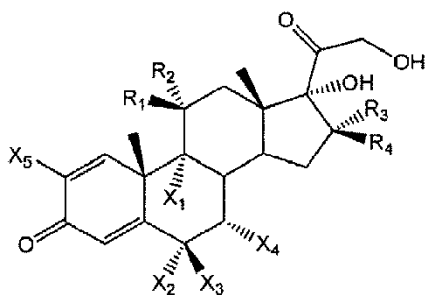
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I



## Fórmula I

5 en la que  $R_1$  es OH y  $R_2$  es H, o  $R_1$  y  $R_2$  forman juntos un doble enlace con O,  $R_3$  es H y  $R_4$  es  $\text{CH}_3$ , o  $R_3$  es  $\text{CH}_3$  y  $R_4$  es H, y  $X_{1-5}$  se eligen de H, Cl, Br o F, y en la que al menos uno de  $X_{1-5}$  es independientemente Cl, Br o F, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



## 10 Fórmula II

15 en la que  $R_1$ - $R_4$  y  $X_{1-5}$  son como se definen en la Fórmula I con yoduro de trimetilsililo en presencia de un disolvente aprótico, preferiblemente cloruro de metileno, acetonitrilo o una combinación de los mismos, en donde la relación molar entre el yoduro de trimetilsililo y el compuesto de Fórmula II está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1, preferiblemente entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 6:1, y en donde la temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de entre aproximadamente  $-30^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $+30^\circ\text{C}$ ;

(b) desactivar la reacción de la etapa (a), preferiblemente al añadir a la solución de reacción de la etapa (a) una solución de tiosulfato o bisulfato sódico;

20 (c) extraer el compuesto de Fórmula I de la solución de la etapa (b) usando un disolvente orgánico, preferiblemente acetato de etilo o tolueno, para dar una capa orgánica que comprende el compuesto de Fórmula I; y

(d) aislar el compuesto de Fórmula I de la capa orgánica de la etapa (c), preferiblemente mediante evaporación o filtración.

25 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II se selecciona de flumetasona, dexametasona, parametasona, 9-cloro-6 $\alpha$ -fluoro-11,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona, halopredona y alclometasona.

3. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de Fórmula I se selecciona de diflucortolona, desoximetasona, clorcortolona, fluocortolona, 7 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona y 2-bromo-6 $\beta$ ,9-difluoro-11,21-dihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona.

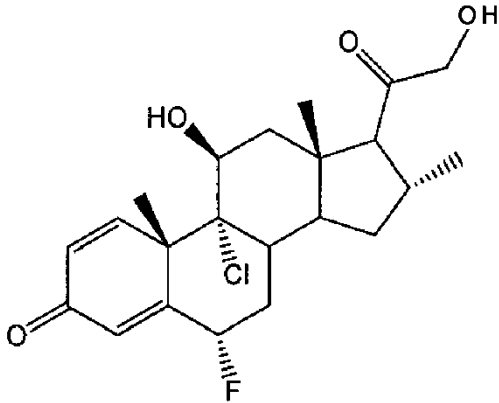
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la solución de la etapa (a) comprende además entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,5% (v/v) de un codisolvente prótico polar, seleccionado preferiblemente de agua y un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I comprende R<sub>1</sub> que es OH, R<sub>4</sub> que es CH<sub>3</sub>, y

bien X<sub>1</sub> que es Cl y X<sub>2</sub> que es F,

o bien X<sub>1</sub> que es F.

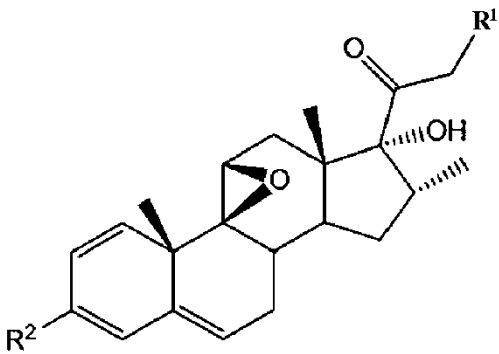
6. Un método para preparar clocortolona que tiene la estructura de Fórmula III



10 **Fórmula III**

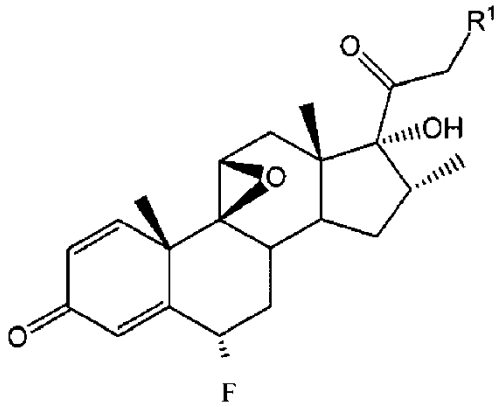
que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un epóxido hidroxilado en 17 de Fórmula IV



**Fórmula IV**

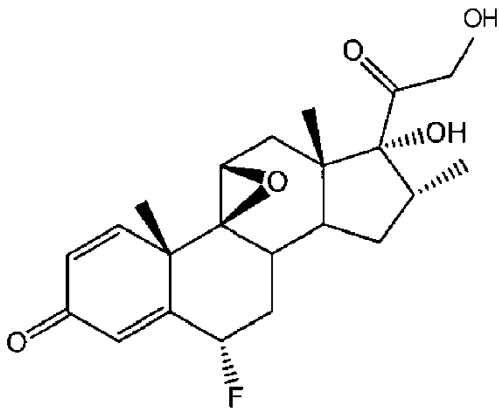
15 con un agente de fluoración estereoselectivo, preferiblemente en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo y diclorometano, más preferiblemente acetonitrilo, para formar estereoselectivamente un compuesto fluorado en 6α de epóxido hidroxilado en 17 de Fórmula V



**Fórmula V**

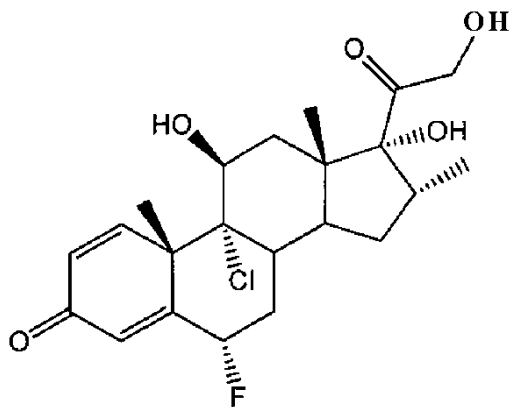
en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son OC(O)-Rd; en donde cada Rd puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente de alquilo (C<sub>1-4</sub>), preferiblemente CH<sub>3</sub>;

- 5 (b) hidrolizar el compuesto de fórmula V con un carbonato alcalino, preferiblemente carbonato potásico o sódico, en un disolvente orgánico, preferiblemente un alcohol C<sub>1-3</sub>, para formar un compuesto de fórmula VI;



**Fórmula VI**

- 10 (c) abrir el epóxido del compuesto de fórmula VI mediante una reacción con cloruro de hidrógeno para formar un compuesto de fórmula VII;



**Fórmula VII**

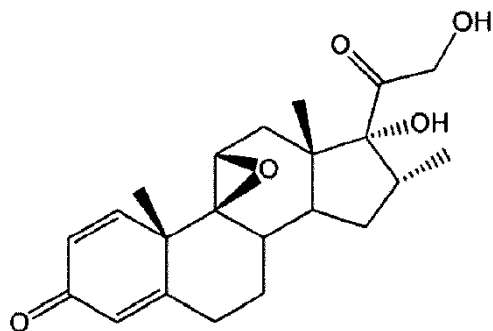
- 15 (d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con yoduro de trimetilsililo en presencia de un disolvente aprótico, en donde la relación molar entre el yoduro de trimetilsililo y el compuesto de Fórmula VII está entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1, para formar un compuesto de fórmula III; y



(e) desactivar la reacción de la etapa (d) y aislar el compuesto de Fórmula III.

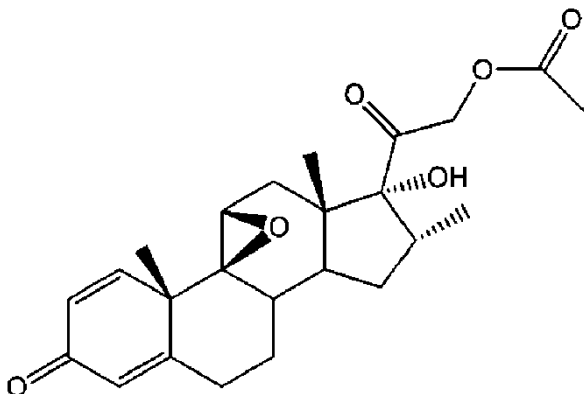
7. El método según la reivindicación 6, en el que el agente de fluoración estereoselectivo de la etapa (a) se selecciona de compuestos de fluoropiridinio y compuestos de fluoroquinuclidio, preferiblemente el agente de fluoración estereoselectivo se selecciona del grupo que consiste en triflato de 1-fluoropiridinio, tetrafluoroborato de 1-fluoropiridinio y heptafluorodiborato de 1-fluoropiridinopiridina, en particular el agente de fluoración estereoselectivo es bis-(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor®).

8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en el que el 21-éster de epóxido hidroxilado en 17 de Fórmula IV se genera al (a) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula VIII



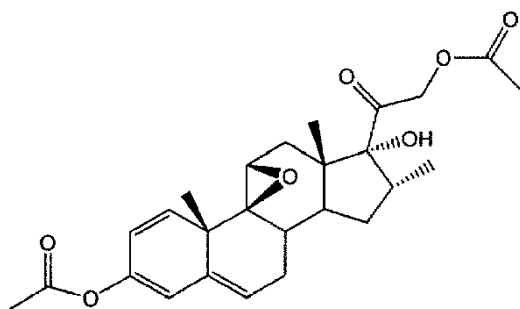
10 **Fórmula VIII**

con un agente de acetilación en presencia de una base débil y un disolvente polar para formar el compuesto de fórmula IX;



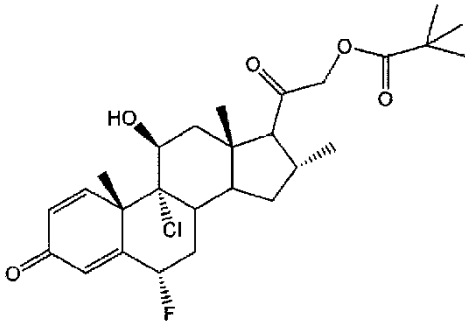
**Fórmula IX;**

15 y (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX con acetato de isopropenilo para formar el compuesto de Fórmula X



**Fórmula X.**

9. El método según la reivindicación 8, en el que el agente de acetilación es anhídrido acético o cloruro de acetilo, la base débil es acetato sódico o acetato potásico y el disolvente polar es dimetilacetamida o dimetilformamida.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que la reacción de la etapa (a) se efectúa a temperatura ambiente.
- 5 11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en el que el disolvente aprótico de la etapa (d) es cloruro de metileno o acetonitrilo o una combinación de los mismos.
12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en el que la desactivación de la etapa (e) se realiza mediante la adición de una solución de tiosulfato o bisulfato sódico a la reacción de la etapa (d).
- 10 13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-12, en el que el compuesto de Fórmula III se extrae de la reacción de la etapa (e) usando un disolvente orgánico, seleccionado preferiblemente de acetato de etilo y tolueno, para dar una capa orgánica que comprende el compuesto de Fórmula III.
14. El método según la reivindicación 6, en el que el aislamiento del compuesto de Fórmula III se realiza mediante evaporación o filtración.
- 15 15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-14, en el que el compuesto de Fórmula III se hace reaccionar adicionalmente con cloruro de pivaloilo en presencia de una base orgánica, preferiblemente *N,N*-dimetilaminopiridina, y un disolvente orgánico, preferiblemente cloruro de metileno, para formar el compuesto de fórmula XI



**Fórmula XI.**