



Claudio G. Pozzoli, Filippo La Loggia, Franco Malanga  
Farmabios SpA  
Gropello Cairoli (PV)  
claudio.pozzoli@farmabios.com

**FARMABIOS**  
Active Pharmaceutical Ingredients

## SINTESI DI FLUORO-CORTICOSTEROIDI

Questo articolo riporta i risultati degli studi svolti in Farmabios al fine di sviluppare, tecniche industriali di fluorurazioni stereoselettive di corticosteroidi alla posizione C6 $\alpha$  nonché sintesi, applicabili industrialmente, di un importante fluorocorticosteroide, quale il Fluticasone Propionato (Glaxo).

Per Farmabios (società chimica che nel suo stabilimento pavese di Gropello Cairoli, è attiva fin dagli anni Sessanta nella produzione di corticosteroidi) il XXXIV Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Organica della SCI, tenutosi a Pavia lo scorso mese di settembre, è stato l'occasione di presentare i propri risultati inerenti le fluorurazioni stereoselettive di corticosteroidi alla posizione C6 $\alpha$  ed i diversi approcci sintetici studiati per sintetizzare Fluticasone Propionato (FP), un importante fluoro-17-tiocorticosteroide, utilizzato nel trattamento di diverse forme di allergie e nel trattamento dell'asma. Tipici 6 $\alpha$ -fluoro-corticosteroidi di interesse commerciale sono riportati in Fig. 1. La presentazione al congresso di uno degli autori, si è focalizzata su FP e Flumetasone, generalmente utilizzato quale materiale di partenza nella sintesi di FP. Il presente articolo riassume tale intervento.

Il Fluticasone Propionato (FP) è una molecola originata dalla ricerca Glaxo [1] e risiede stabilmente nella classifica delle 10 molecole più vendute al mondo. Il Flumetasone è una molecola commercialmente importante più come prodotto di partenza del FP che non come *Active Pharmaceutical Ingredient* (API).

Le sintesi brevettate e/o pubblicate da Glaxo del FP sono riportate nelle Fig. 2 e 3. Il Flumetasone viene ossidato con acido periodico fornendo l'acido 17 $\beta$ -carbossilico **1** il cui imidazolil derivato, trattato con acido solfidrico gassoso, fornisce il tio-acido **2**. Il trattamento di quest'ultimo con un eccesso di propionil cloruro seguito da amminolisi dell'anidride mista con dietilammina dà il 17 $\alpha$ -propionato **3**. L'alchilazione con bromoclorometano ed il successivo trattamento del clorometil derivato **4** con sodio ioduro consente di ottenere **5** che viene convertito a FP per trattamento con argento fluoruro in

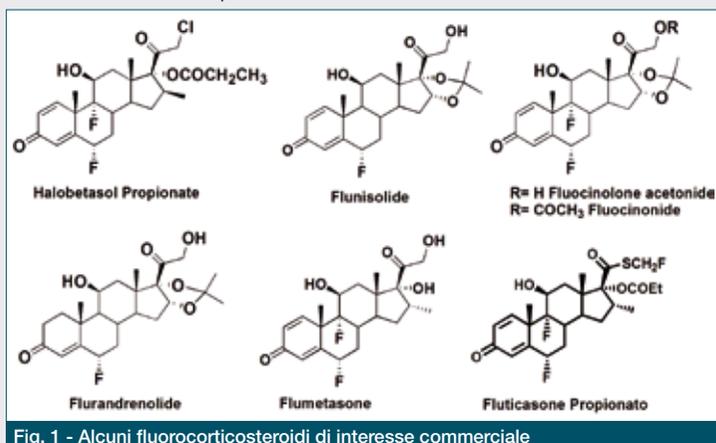


Fig. 1 - Alcuni fluorocorticosteroidi di interesse commerciale



Questo contributo è stato presentato al XXXIV Convegno della Divisione di Chimica Organica della SCI, Pavia, 10-14 settembre 2012.

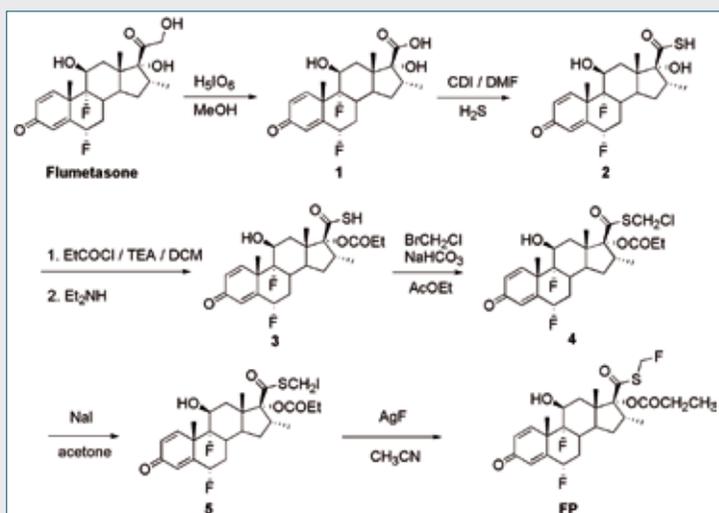


Fig. 2 - Sintesi Glaxo di FP

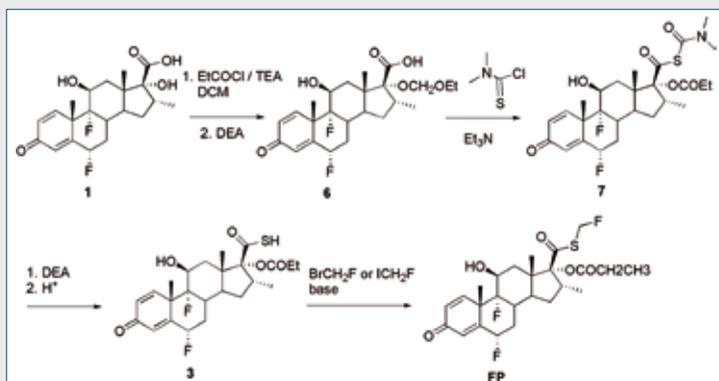


Fig. 3 - Sintesi alternativa

acetonitrile. Alternativamente e più convenientemente (vedi Fig. 3), **1** viene trattato con eccesso di propionil cloruro seguito da idrolisi con dietilammina a dare il derivato **6** che, sottoposto a reazione con *N,N*-dimiltiocarbamoil cloruro e successiva idrolisi basica, fornisce, dopo acidificazione, il tioderivato **3**.

Il sale sodico o potassico di **3** fornisce FP direttamente per reazione con bromofluorometano o con il più reattivo iodofluorometano in acetonitrile o altri solventi polari aprotici.

Il controllo ed il contenimento delle sostanze correlate (impurezze) in un *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) sono una tematica estremamente importante nello sviluppo di processo e nella produzione di API. Nel caso di FP i requisiti minimi di qualità sono quelli riportati nelle vigenti farmacopee EP ed USP e la Fig. 4 riporta la struttura ed i limiti di accettazione delle impurezze in accordo alla Farmacopea Europea 7.0 [2].

Tra le citate impurezze le più problematiche da contenere nei limiti stabiliti sono quelle denominate H ed I. Vi sono però altre impurezze la cui struttura chimica non è riportata nelle farmacopee e rientrando nella voce "altre impurezze", devono essere limitate al di sotto dello 0,10% in accordo alle regole della International Conference on Harmonisation [3]. Tra queste vi è indubbiamente il 6β-fluoro derivato contenuto nel Flumetasone.

Appare quindi evidente che per ottenere un FP di elevata qualità serve, innanzitutto, disporre di un Flumetasone di elevata qualità con limitata presenza di analogo 6β-fluoro derivato.

## Florurazione stereoselettiva al C6 e sintesi di Flumetasone

Il riconoscimento dell'importanza di avere un atomo di fluoro al C6α in una struttura steroidea per aumentarne l'efficacia terapeutica risale agli anni Cinquanta [4a]. La strategia utilizzata in quegli anni prevedeva l'apertura di C5-C6 α-epossidi con BF<sub>3</sub>. L'introduzione del fluoro, inevitabilmente 6β, costringeva ad una successiva reazione di isomerizzazione (per esempio HCl in DMF) per ottenere il desiderato 6αF derivato [4b]. È invece degli anni Sessanta/Settanta [5] la scoperta che fluoruranti elettrofilici come il percloril fluoruro (FCIO<sub>3</sub>) potevano essere utilizzati per sintetizzare fluoro-corticosteroidi complessi come quelli di Fig. 5. Ancora una volta, l'ottenimento del desiderato 6αF steroide veniva ottenuto mediante isomerizzazione del corrispondente 6β.

Negli anni Ottanta invece fu scoperto che applicando la stessa sequenza di reazioni (formazione enolacetato+floururazione con FCIO<sub>3</sub>) se applicata a steroidi recanti un β-epossido nelle posizioni

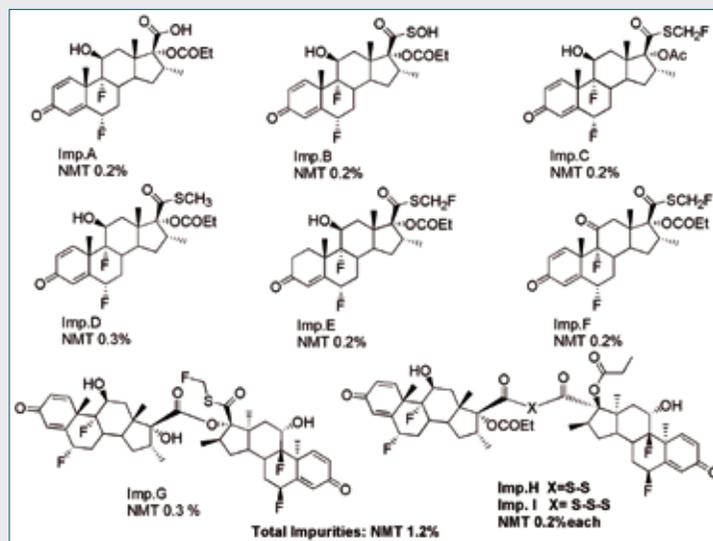


Fig. 4 - Impurezze del FP riportate in farmacopea europea

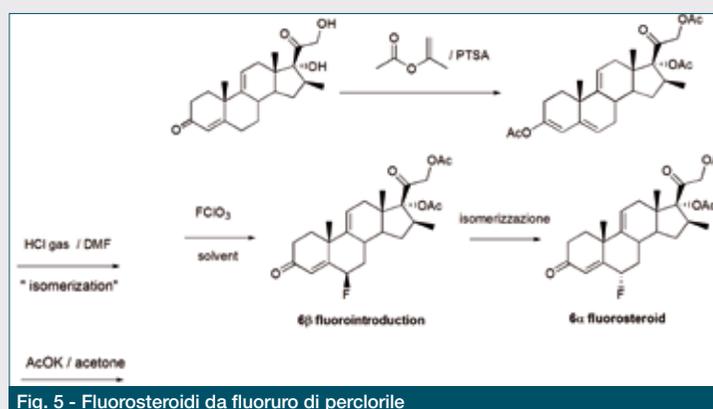


Fig. 5 - Fluorosteroidi da fluoruro di perclorile

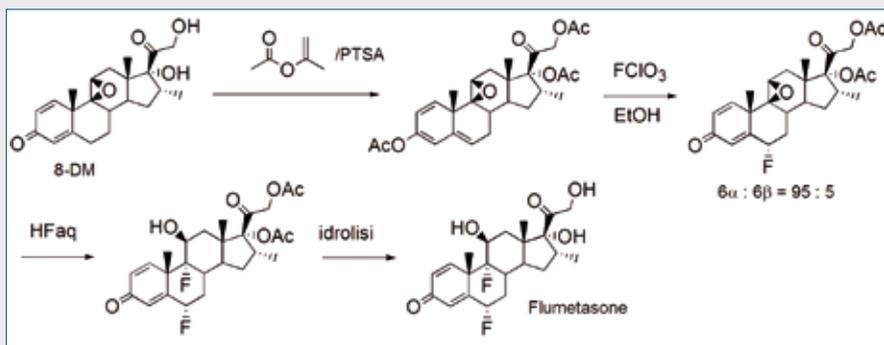


Fig. 6 - Flumetasone da 8-DM e fluoruro di perclorile

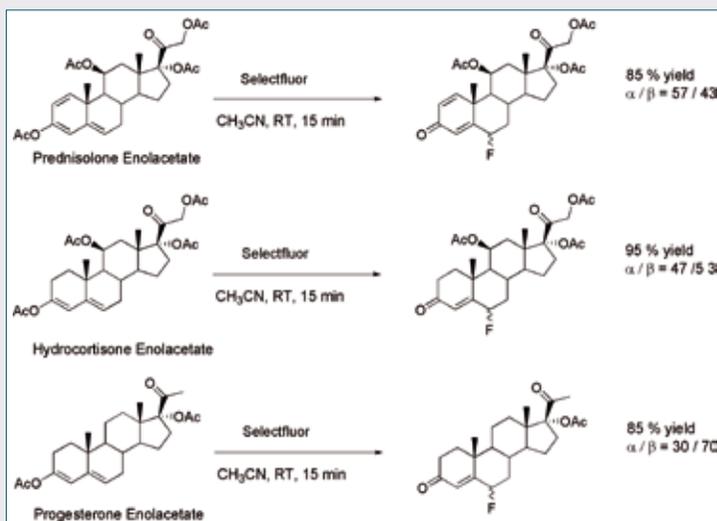


Fig. 7 - Fluorurazioni di Selectfluor

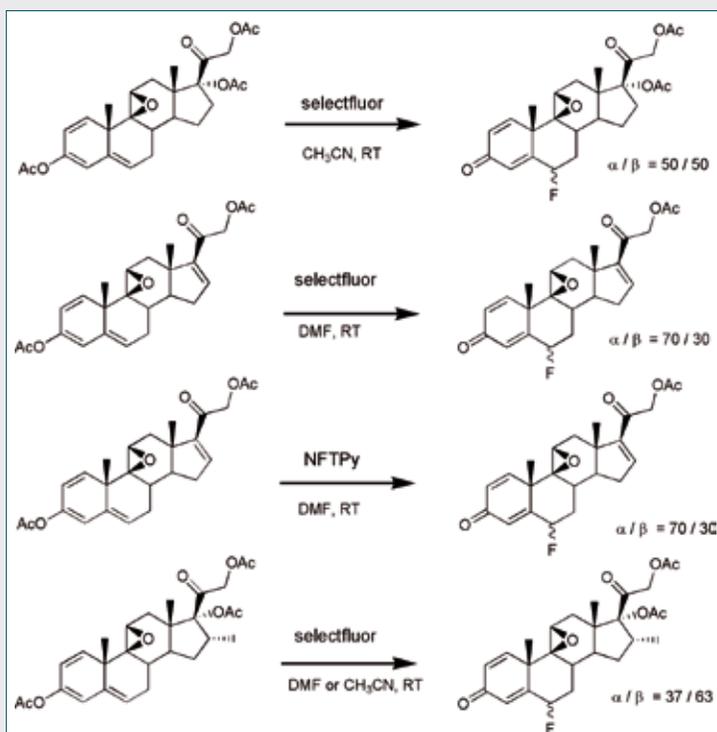


Fig. 8 - Fluorurazioni di C9-C11-epossidi

C9-C11, poteva consentire di ottenere direttamente, e senza dover ricorrere a reazioni di isomerizzazione, il desiderato 6αF steroide. Con questo approccio è stato quindi possibile sintetizzare il Flumetasone come riportato in Fig. 6. Il materiale di partenza commerciale 8DM (16α-metil epossido [6]) viene fatto reagire con isopropenil acetato in presenza di acido *p*-toluenosolfonico, fornendo l'enol 3,17,21-triacetato che, isolato o meno, viene fluorurato con percloril fluoruro a dare prevalentemente il 6αF derivato. La successiva apertura del 9,11-β-epossido con acido

fluoridrico, seguita da idrolisi del 17,21-diacetato porta, dopo cristallizzazioni, ad ottenere Flumetasone con isomero 6β-fluoro inferiore allo 0,10%. I problemi principali riscontrabili in questa sintesi sono la manipolazione di un reattivo pericoloso come il percloril fluoruro [8] ed il fatto che Flumetasone così ottenuto contiene sempre quantità variabili del 6-cloroderivato (generalmente 0,5-1,0%), la cui rimozione richiede costose e tediose purificazioni cromatografiche o reazioni di de-alogenazione catalizzate da palladio [9]. L'utilizzo dei reattivi fluoruranti stabili all'aria (denominati NF) come Selectfluor®, Accufluor® ed altri [10] hanno solo in parte risolto i problemi legati alle fluorurazioni degli steroidi. Infatti, se da una parte risulta possibile sfruttare le stesse sequenze sintetiche evitando l'utilizzo di percloril fluoruro, dall'altra le fluorurazioni avvengono con selettività 6α/6β ca. 1/1 o, in alcuni casi, addirittura l'isomero 6β torna ad essere il preponderante. Esempi sono riportati in Fig. 7 [11].

Diversamente da quanto notato con il percloril fluoruro, l'introduzione del β-epossido in C9-C11 non reca alcuna vantaggio alla stereoselezione della fluorurazione che risulta nuovamente essere poco discriminante Fig. 8 [12]. Un'ulteriore complicazione data da questo approccio sintetico, deriva anche dal fatto che, la presenza dell'epossido in C9-C11, impedisce di utilizzare l'isomerizzazione acida descritta precedentemente. Questa limitazione, è stata superata nei nostri laboratori, quando si trovò che l'isomerizzazione di fluorosteroidi (miscele di 6α/6β fluoro) poteva essere realizzata anche in condizioni basiche, rispettando così l'integrità dell'epossido, ricor-

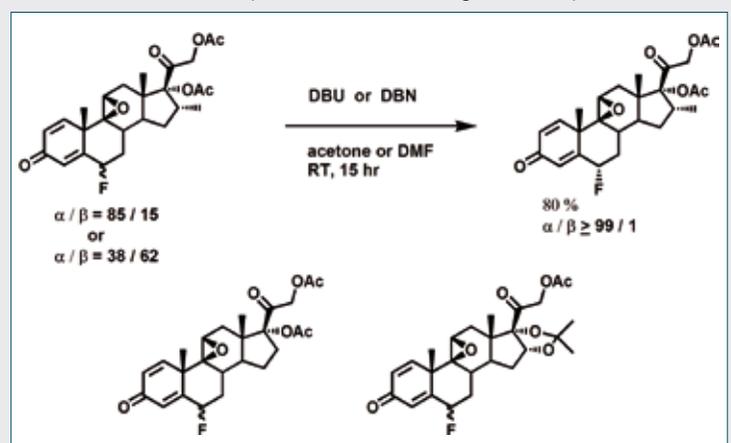


Fig. 9

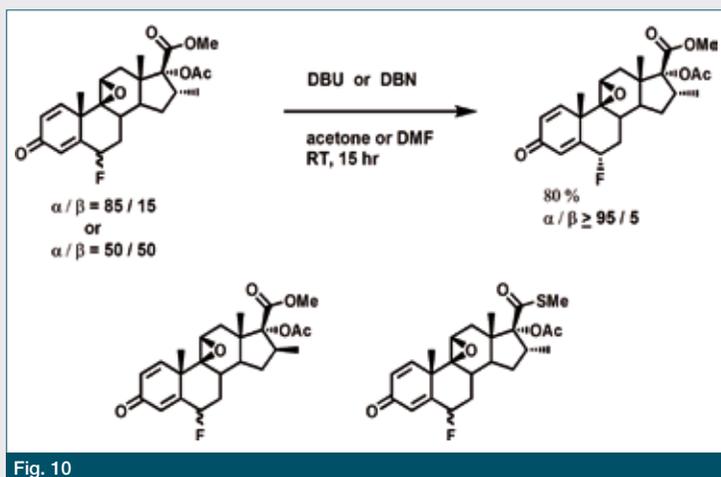


Fig. 10

rendo all'utilizzo di basi forti poco nucleofile, come DBU o DBN. Le rese elevate, la versatilità, la facilità dell'operazione unita ai vantaggi dell'utilizzo di reagenti NF rendono questa metodologia ideale per un utilizzo industriale Fig. 9 [13]. In ottica FP è stato anche dimo-

strato che l'isomerizzazione avviene efficacemente su fluoroderivati, come quelli riportati in Fig. 10 [14]. Il già notevole risultato fu comunque ulteriormente migliorato quando, Farmabios trovò che 6 $\alpha$ -fluorosteroidi, potevano essere ottenuti direttamente, senza alcuna isomerizzazione, per reazione tra reagenti NF e 3-enolacetati di steroidi in cui il 17OH gruppo non risulta protetto come evidenziato in Fig. 11 [15]. È importante sottolineare che, in opportune condizioni di reazione, il 3-enol-21-acetato viene sintetizzato *in situ*, lasciando il gruppo 17OH sostanzialmente inalterato. La fluorurazione ed il ripristino della funzione carbonilica in 3 avvengono simultaneamente. Il ruolo del gruppo 17OH nella stereoselezione è ancora poco chiaro. Varianti a questa procedura si trovano descritte in altre domande di brevetto successive a quella Farmabios [16]. L'applicazione di questa metodologia su diversi substrati, consente di preparare tutti i fluoro derivati riportati in Fig. 1, tra cui ovviamente Flumetasone con sostanziale assenza di impurezze. Avendo a disposizione questa valida metodica di preparazione di Flumetasone si è potuto iniziare anche lo studio della sintesi di FP.

### Approcci sintetici alla sintesi del Fluticasone Propionato

Come precedentemente descritto, la sintesi di FP comporta la reazione di **3** come sale sodico o potassico con reagenti dialometilenici (iodofluorometano, clorobromometano, bromofluorometano). La sintesi di **3** comporta una reazione di idrolisi dell'imidazolil derivato di **1** o del derivato **7** con, rispettivamente,

acido solfidrico (gas tossico la cui manipolazione a livello industriale pone seri problemi di sicurezza) o dietilammina. Notevole è la letteratura brevettuale che si è occupata di queste reazioni di idrolisi [17]. Fin dall'inizio però abbiamo voluto occuparci solo delle reazioni di idrolisi che non comportassero l'utilizzo di reattivi solforati, e ciò per ragioni ambientali e di sicurezza. Un iniziale approccio al FP sviluppato in Farmabios prevede, come riportato in Fig. 12a, la reazione del sale di dietilammina di **3** con formaldeide in condizioni acide per dare l'idrossimetile derivato **8**, successivamente trasformabile in FP per reazione con DAST o con il più termicamente stabile Deoxofluor®. Alternativamente (Fig. 12b) è stata studiata l'idrossimetilazione di un nuovo intermedio **9**, dimostrando così anche la generalità e la versatilità di questa reazione di idrossimetilazione su corticosteroidi. La presenza però del gruppo epossido in C9-C11 comporta, nel passaggio acido di idrossimetilazione, la formazione di impurezze difficili da eliminare. Analoghi risultati sono stati ottenuti anche conducendo le reazioni in condizioni criogeniche. Questi risultati non pienamente soddisfacenti, ci hanno obbligato a riconsi-

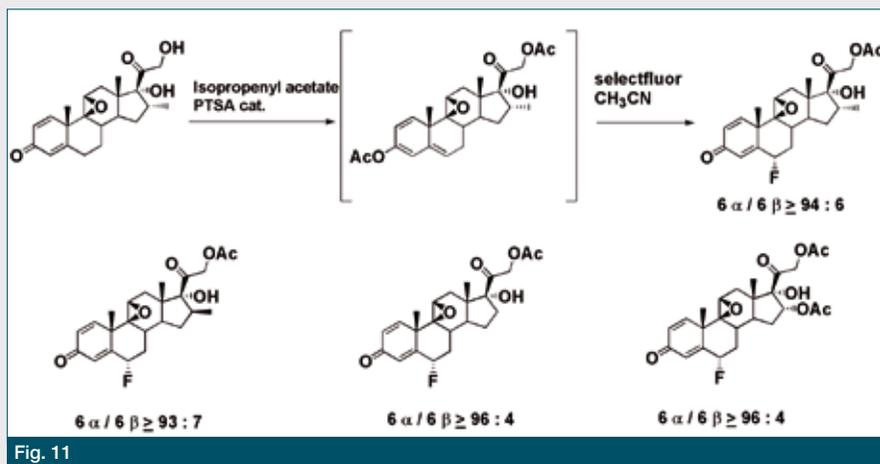


Fig. 11

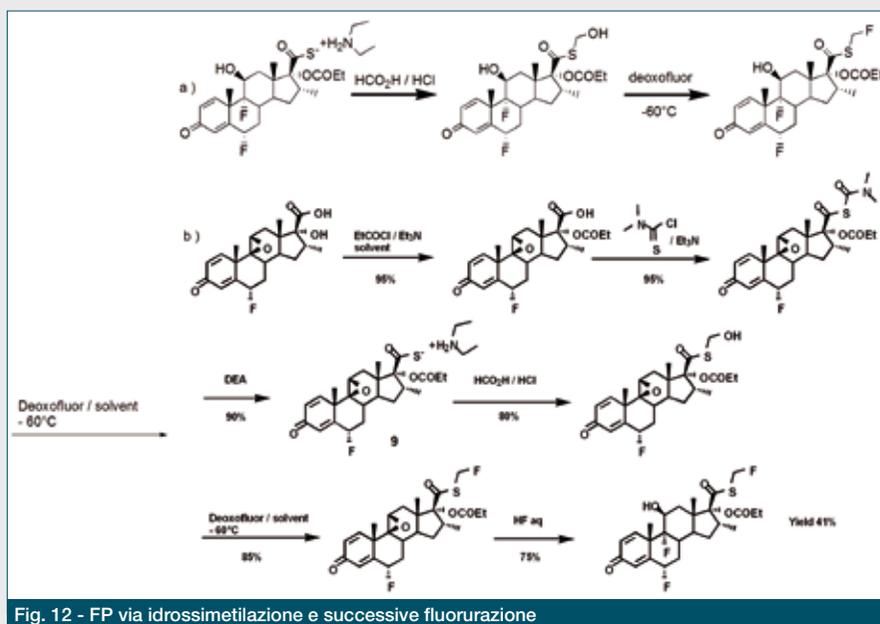
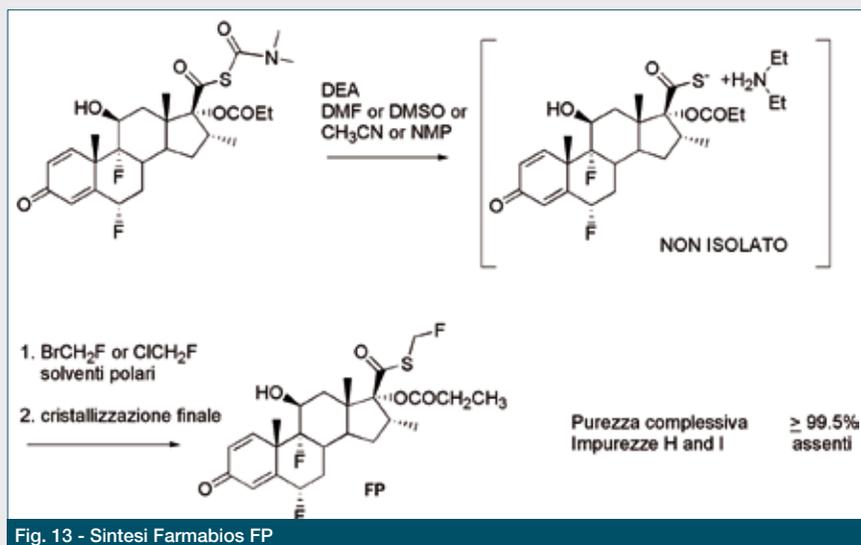


Fig. 12 - FP via idrossimetilazione e successive fluorurazione

derare il nostro approccio sintetico al FP, forti comunque dell'esperienza acquisita. Nostri dati, confortati da dati di letteratura, mostrano che la purezza di **3** ottenibile con i metodi sopra descritti, generalmente è ca. 90-92% e ciò comporta diverse operazioni di cristallizzazione del FP per raggiungere i livelli qualitativi richiesti dalle farmacopee. La possibilità di purificare **3** mediante cristallizzazione del corrispettivo sale di dietilammina è una valida alternativa e rappresenta certo una soluzione [18] industrialmente più accettabile.

La cristallizzazione con isolamento del prodotto comporta però sempre una perdita di resa con conseguente innalzamento dei costi. Nel caso del rif. [18] la resa non eccede l'82%. Nei nostri laboratori, si è diversamente verificato che, effettuando l'idrolisi di **7** in opportune condizioni di reazione, è possibile ottenere in soluzione e senza necessità di isolamenti, sali di dialchilammine di **3** sufficientemente puri da poter essere trasformati direttamente in FP, come riportato in Fig. 13 [19].

Riuscendo ad eliminare l'isolamento di **3**, evitando così la sua esposizione all'aria, si è stati capaci di ridurre al minimo la formazione delle impurezze H e I, unitamente poi a tutte le altre impurezze



listate in farmacopea. La metodica si è dimostrata valida con diverse dialchilammine, dando risultati migliori con dietilammina in solventi polari, quali dimetilformamide, *N*-metilpirrolidone, acetonitrile o dimetilsolfossido. Il processo sopra descritto è stato quindi sviluppato industrialmente con successo, rappresentando così una valida alternativa ai molti processi di FP sopra descritti.

## Bibliografia

- [1] G.B. Patent 2 088 877 (Glaxo Group Ltd; 1981); G.H. Phillipps *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 3717.
- [2] Per la preparazione di alcune di queste impurezze vedi J. Zheng *et al.*, *Org. Proc. Dev.*, 2008, **40**(6), 566.
- [3] ICH-2, Impurities in New Drug Substance.
- [4] a) J. Fried, E.F. Sabo, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 1455; b) A. Bowers, H.J. Ringold, 1958, **3**, 14.
- [5] *US Pat.* 2,961,441 (Pfizer, 1960); *US Pat.* 3,980,778 (Upjohn, 1976).
- [6] *US Pat.* 4,990,612 (Upjohn, 1991).
- [7] *US Pat.* 4,188,322 (Blasinachim, 1980); *US Pat.* 4,255,331 (Prochem, 1981).
- [8] P. Kirsch, in *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, 2004.
- [9] *US Pat.* 7,214,807 (Abbott, 2004).
- [10] Questi reattivi, commerciali sin dai primi anni 2000, sono oggetto di review come descritto nei ref. [7] e [10].
- [11] V. Reydellett-Casey, D.J. Knoechel, P.M. Herrinton, *Org. Proc. Res. Dev.*, 1997, **1**, 217; G.S. Lal, G.P. Pez, R.G. Syvret, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 1737; Chemspec Europe 97 BACS Symposium; Air Products "Selective Fluorination", Technical Bulletin, 1998.
- [12] Dati Farmabios
- [13] *US Pat.* 6,369,218 (Farmabios, 2002).
- [14] *WO* 2003/082896 (Farmabios, 2003).
- [15] *US Pat.* 6,794,503 (Farmabios, 2001). Per fluorurazioni su steroidi diversi vedi *US Pat.* 5,478,957 (Roussel-Uclaf, 1995). Per fluorurazioni su substrati simili con ipofluoruri, per esempio  $\text{CH}_3\text{COOF}$ , vedi ref. [7].
- [16] *US Pat.* 6,528,666 (Hovione, 2002); *WO* 2004/052911 (Sicor Inc., 2004); *WO* 2003/047329 (Taro Pharmaceuticals, 2003).
- [17] *US Pat.* 2004/0209854 (Abbott, 2004); *US Pat.* 2005/0256325 (Chemagis, 2005).
- [18] *Eur. Pat.* 1,431,305 (Chemagis, 2003).
- [19] *IT*2005MI02419 (Farmabios, 2005).

# ABSTRACT

## Synthesis of Fluoro-Corticosteroids

Fluticasone Propionate (Flovent/Flonase, Glaxo) is the main fluoro-corticosteroid currently on the market. It is a  $17\beta$ -carbonyl androstane derivative fluorinated at the  $6\alpha$  position and it is generally obtained starting from flumethasone through several chemical reactions. This article reports results obtained by Farmabios with the aim to develop suitable industrial syntheses of flumethasone and fluticasone propionate. An overview of the corticosteroids chemistry with special focus to their regio and stereoselective fluorination reactions at the C6 position is therefore outlined.