

257558



P - 19.232

394 E.

257558

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOTHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERES CARBOXILICOS"

---

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de ésteres de compuestos esteroideos y tiene por objeto más particularmente un procedimiento de preparación de ésteres en posición 21 de 20-cetoesteroideos.

5 Conocida es la importancia terapéutica de los ésteres de diferentes hormonas y especialmente los de los corticoesteroideos. Sin embargo, su preparación directa por un método clásico, tal como la acción de un halogenuro de ácido sobre el 21-hidroxi 20-ceto esteroideo, es a veces difícil y no da más que rendimientos mediocres.

El procedimiento del presente invento permite preparar to-



257558

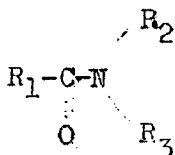
dos los ésteres carboxílicos en posición 21 de 20-ceto esteroides a partir de los alcoholes correspondientes. Permite particularmente la preparación de los ésteres de los ácidos siguientes: fórmico, acético, trimetilacético, fenilacético, propiónico, y  $\epsilon$ -ciclopentil propiónico, butírico, 4,4-dimetil pentanoico, 10-undecenoico, hexahidrobenczoico, hexahidrotereftálico monosterificado, benzoico, m y p-sulfobenczoico (sales alcalinas), etc.

Otra ventaja del procedimiento reside en el hecho de que es fácil de realizar y proporciona rendimientos elevados.

El procedimiento, objeto del invento, consiste esencialmente en transformar por procedimientos conocidos los 21-hidroxi 20-ceto esteroides en sulfonatos correspondientes, como los p-toluen sulfonatos o los mesilatos y en someter éstos a la acción de una sal alcalina del ácido carboxílico descado. Esta reacción se efectúa de preferencia en presencia de una pequeña cantidad del ácido esterificante, en estado libre. Una característica importante del procedimiento es la de utilizar como disolvente un disolvente muy polar, tal como una N,N-dialcoholilacilamida o el dimetilsulfóxido.

La N,N-dialcoholilacilamida preferida para la reacción es la dimetilformamida, pero también son convenientes otras dialcoholilacilamidas como por ejemplo la N,N-dimetilacetamida, la N,N-dimetilpropionamida, la N,N-dimetilbutiramida, la N,N-dimetilvaleriana, la N,N-dietilformamida, la N,N-dietilacetamida, la N-metil-N-etilformamida, la N-metil-N-etil-acetamida, la N,N-dipropilacetamida, etc.

Estas N,N-dialcoholilacilamidas tienen por fórmula:





257558

en la cual  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  representan radicales alcohilo inferiores. Las N,N-dialcoholilacilamidas generalmente utilizadas son líquidas, pero se puede utilizar una N,N-dialcoholilacilamida sólida, disuelta en un disolvente inerte en las condiciones de la reacción.

5 Los ejemplos siguientes, no limitativos, harán comprender mejor el invento. El ejemplo 5 proporciona los detalles de preparación de mesilatos intermedios. Una lista aneja da las fórmulas desarrolladas de los compuestos preparados por el nuevo procedimiento.

10 Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

Ejemplo 1: Preparación del 21-pivalato de prednisolona, I.

Se introducen 0,85 g de pivalato sódico en 20 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida que contengan 100 mg de ácido piválico, después se añaden, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, 2 g de 21-mesilato de prednisolona, p.f. = 224° (SARETT y col., Chemistry and Industry 1958, p. 1260). El medio de reacción se vuelve amarillo, se calienta a 60° durante una hora, manteniendo la agitación y la atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a 50°, se vierte sobre una mezcla de 200 cm<sup>3</sup> de agua y hielo, se agita una hora, se aspira a la trompa y se lava el precipitado con agua. El producto lavado se empasta con 20 cm<sup>3</sup> de agua a 95°, se aspira luego a la trompa a esta temperatura, se lava con agua caliente y se seca para recoger 1,8 g (o sea 89% del teórico) de 21-pivalato de prednisolona, I, p.f. 233-234°. La mezcla de esta sustancia con un producto obtenido por acción directa de cloruro de pivaloilo sobre la prednisolona no muestra depresión.

15

20

25

El producto se purifica aún por recristalización en acetona caliente. Rendimiento de recristalización: 67%, p.f. 233-234°.



257558

$[\alpha]_D^{20} = + 97,5$  ( $c = 1\%$ , cloroformo). El compuesto I se presenta en forma de agujas blancas que permanecen solvatadas hasta  $150^\circ$  en vacío, solubles en cloroformo y en caliente en acetona, poco solubles en éter e insolubles en agua. Es idéntico al compuesto descrito en la patente belga nº 544.994.

Ejemplo 2: Preparación del 21-hexahidrobenczoato de prednisolona, II.

Se introduce 1 g de hexahidrobenczoato sódico en  $20 \text{ cm}^3$  de dimetilformamida que contienen  $0,5 \text{ cm}^3$  de ácido hexahidrobenczoico. Se añaden en atmósfera de nitrógeno 2 g de 21-mesilato de prednisolona, p.f. =  $224^\circ$  y se calienta una hora y media a  $60^\circ$ , luego se vierte, después de enfriar a  $40^\circ$ , sobre  $200 \text{ cm}^3$  de una mezcla agua-hielo. Después de un abandono de una hora, se aspira a la trompa, se lava el producto obtenido con agua, se disuelve en 20 volúmenes de acetona caliente, se filtra y se enfría. Se aspira a la trompa y se seca para obtener 1,72 g (o sea 80% de la teoría) del compuesto II, p.f. =  $260^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = + 127^\circ$  ( $c = 1\%$ , metanol).

Este producto se presenta en forma de agujas blancas, solvatadas en el 9,6%, solubles en acetona y alcohol, poco solubles en éter e insolubles en agua.

Análisis:  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_6 = 470,58$

Calculado: C% 71,46    H% 8,14    O% 20,4

Encontrado: 71,6            8,2            20,7

Ejemplo 3: Preparación de la sal sódica del 21-m-sulfobenczoato de prednisolona, III.

A 2 g de m-sulfobenczoato sódico en  $5 \text{ cm}^3$  de agua se añaden  $20 \text{ cm}^3$  de dimetilformamida y luego, en atmósfera de nitrógeno, 2 g de 21-mesilato de prednisolona. La mezcla de reacción se calienta a  $95^\circ$  con agitación y burbujeo de nitrógeno durante dieci-



257558

ocho horas. El agua es arrastrada poco a poco por el nitrógeno y se forma una suspensión cristalina del exceso del m-sulfobenzonato sódico, poco soluble en la dimetilformamida. Se concentra en vacío hasta sequedad, luego se añaden 12 cm<sup>3</sup> de agua desmineralizada. A la solución amarilla clara formada se añaden 3,5 g de acetato sódico cristalizado, que se disuelven por una ligera calefacción. La solución se abandona a continuación a la temperatura ordinaria durante veinticuatro horas; la sal sódica del 21-m-sulfobenzonato de prednisolona, III, precipita. Se aspira a la trompa, se seca a 90° y se obtienen 2,5 g de producto, que se purifica por recristalización en 5 cm<sup>3</sup> de agua caliente. Rendimiento: 2,15 g (o sea, 82% de la teoría),  $[\alpha]_D^{20} = +170^\circ$  (c = 1%, agua), espectro U.V.:  $\lambda_{\text{máx}} = 237 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 22850$  en agua. El producto se solvata con una molécula de agua; es bastante soluble en alcohol.

Análisis: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>Na = 566,6

Calculado: C% 59,34 H% 5,51 S% 5,66

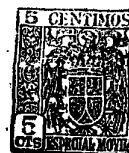
Encontrado: 59,4 5,6 5,6

Este compuesto es idéntico al descrito en la patente española nº 248.033 del 14 de mayo de 1959.

Ejemplo 4: Preparación de la sal potásica del 21-p-sulfobenzonato de prednisolona, IV.

A 4 g de p-carboxi benceno sulfonato de potasio en 5 cm<sup>3</sup> de agua desmineralizada se añaden 1,15 g de carbonato potásico y, terminada la salificación, 40 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, después 4 g de 21-mesilato de prednisolona. La adición del esteroide se hace con agitación y burbujeo de nitrógeno. Se calienta la mezcla de reacción a 90° durante quince horas, eliminando progresivamente el agua por arrastre con nitrógeno. Después de enfriar se aspira a la trompa el precipitado, se lava con dimetilforma-

257558



mida y se reúnen las soluciones de dimetilformamida para evaporarlas en vacío. El residuo se recoge en 25 cm<sup>3</sup> de metanol y se añaden a continuación 5 g de acetato potásico. Cristaliza el compuesto IV. Se aspira a la trompa, se lava varias veces con metanol y se seca a 80°. Rendimiento: 3,76 g (o sea, 71% de la teoría) de un producto amarillento,  $[\alpha]_D^{20} = +181^\circ$  (c = 1%, agua). Por recristalización en agua caliente, se obtiene un producto que se presenta en forma de finas agujas blancas solvatadas con agua, poco solubles en alcohol y acetona, insolubles en éter. El poder rotatorio permanece invariado por recristalización. Espectro U.V.

$\lambda_{\text{max}} 240 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 34000$  (agua).

Análisis: C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>SK = 582,7

Calculado: C% 57,71 H% 5,36 S% 5,50

Encontrado: 57,5 5,6 5,1-5,2.

El producto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 5: Preparación de la sal sódica del 21-m-sulfobenzato de hexadecadrol, V.

a) Preparación del mesilato

Se disuelven 10 g de hexadecadrol (9  $\alpha$  -fluoro 16  $\alpha$  -metil  $\Delta^1$ -hidrocortisona) p.f. = 280-283°,  $[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$  (c = 1%, dioxano) en 20 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra, se añaden 20 cm<sup>3</sup> de acetona, se enfría la solución a -10° y se añaden en tres horas 3 cm<sup>3</sup> de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se abandona a continuación durante una hora y media a -7,-10°, después se añaden 200 cm<sup>3</sup> de agua, se agita una hora y se aspira a la trompa. El precipitado se empasta varias veces con agua, luego se seca a 80° para recoger 12 g (o sea, un rendimiento cuantitativo) de mesilato de hexadecadrol bruto, p.f. = 248°. Se le purifica por disolución a ebullición en 5 volúmenes de acetona, filtración y precipitación con agua. Después de aspirar a la



257558

trompa y secar, se obtienen 10,1 g de producto, p.f. = 250° (d) <sup>20</sup>  
= +81° - 1,5 (c = 1%, dioxeno), solvatación: 0,5 moles de agua.

La evaporación de las aguas madres permite recuperar un segundo lote de 0,65 g, p.f. = 250°.

5 El producto se presenta en forma de agujas blancas, poco solubles en alcohol y éter, bastante solubles en acetona y casi insolubles en agua.

Análisis: C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>7</sub>S = 470,5

Calculado: C% 58,71 H% 6,64 S% 6,81 F% 4,04

10 Encontrado: 59, 6,7 6,7-6,9 3,7

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

b) Preparación de m-sulfobenzato.

Se prepara primero la sal disódica del ácido m-sulfobenzoi-  
co.

15 Para esto, se introducen 5 g de sulfocloruro de este ácido en 15 cm<sup>3</sup> de agua y se calienta a 100° durante 4 horas. Se evapora a continuación a sequedad en vacío y se calienta el producto cristalizado durante dos horas a 95° en vacío para eliminar completamente el ácido clorhídrico. El ácido obtenido se disuelve a  
20 continuación en 5 cm<sup>3</sup> de agua y se le añaden muy lentamente 3,7 g de bicarbonato sódico, luego 50 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida.

A la solución de la sal disódica del ácido m-sulfobenzoi-  
co así formada se añaden, en atmósfera de nitrógeno, 5 g de 21-mesila  
to de hexadecanol, p.f. = 250° y se calienta la mezcla de reac-  
25 ción veinte horas a 90-95°. En el curso de las últimas horas de calefacción cristaliza la sal disódica del ácido m-sulfobenzoi-  
co en exceso. Se concentra a sequedad en vacío, se recoge el residuo  
cristalino en 50 cm<sup>3</sup> de agua y se añaden 8 g de acetato sódico.  
El total se refrigera y se abandona a temperatura ambiente durante  
30 dieciséis horas. Se aspira a la trompa a continuación la sal sódica

257558



ca del 21-m-sulfobenczoato de hexadecadrol, V, y se empasta dos veces con 10 cm<sup>3</sup> de agua. El producto se recrystaliza por disolución en 50 cm<sup>3</sup> de metanol caliente; se filtra en presencia de negro de carbón, luego se concentra el filtrado hasta 20 cm<sup>3</sup>.

5 Después de aspirar a la trompa, se empasta con agua y se seca a 90° para recoger 5,25 g (o sea, 80%) de producto en agujas blancas muy finas, bastante solubles en alcohol, poco solubles en acetona, e insolubles en éter y benceno. En agua, este compuesto es soluble en el 1,5% a 20° y en el 17% a 95-100°,  $[\alpha]_D^{20} = +134^\circ$ , (c = 1%, agua). Espectro U.V. :  $\lambda_{max} = 236 m\mu$ ,  $\epsilon = 24400$  (agua), y en el producto anhidro  $\epsilon = 25800$ .

10

Análisis: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>FSNa = 598,6

Calculado:	C% 58,18	H% 5,39	F% 3,17	S% 5,36	Na% 3,84
Encontrado:	58,3	5,5	3,1	5,1	3,4

15

Las aguas madres acuosas permiten además la recuperación de 0,6 g (o sea, 9%) suplementarios de producto.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20

Bien entendido, el invento no está limitado a las modalidades de realización descritas más arriba. Se puede, en particular, hacer variar la temperatura, el orden de introducción de los reactivos o emplear otro disolvente de constante dieléctrica elevada sin salirse por ello del cuadro del invento.

25

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia el 24 de Abril de 1959, bajo el Núm. PV. 793.081, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



257558

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5           12. - Un procedimiento de preparación de ésteres carboxílicos en posición 21 de 20-ceto esteroides a partir de 21-hidroxi 20-ceto esteroides caracterizado porque se transforman los 21-hidroxi 20-ceto esteroides por procedimientos conocidos en sulfonatos correspondientes, se someten éstos en solución en un disolvente muy polar a la acción de una sal alcalina del ácido carboxílico desecado y se obtienen los ésteres en posición 21 buscados.

22. - Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se emplean tosilatos como 21-sulfonatos intermedios.

15           32. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se emplean mesilatos como 21-sulfonatos intermedios.

20           42. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se efectúa la reacción entre los 21-sulfonatos y las sales alcalinas del ácido carboxílico elegido en presencia de una pequeña cantidad de este ácido en estado libre.

52. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se emplea como disolvente muy polar una N,N-dialcohi acil amida.

25           62. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se emplea como disolvente muy polar el dimetilsulfóxido.

257558



5 7º. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se efectúa la reacción entre los 21-sulfonatos y las sales alcalinas del ácido carboxílico en atmósfera de nitrógeno, a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la de reflujo del disolvente.

8º. - Un procedimiento de preparación de ésteres carboxílicos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

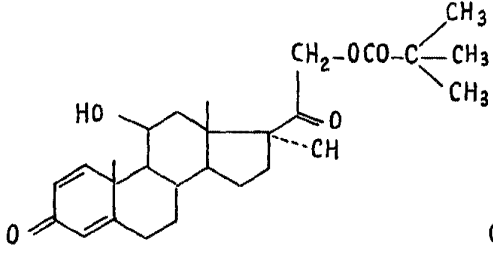
Esta Memoria consta de diez hojas escritas por una sola cara.

Madrid, 11 MAY. 1960

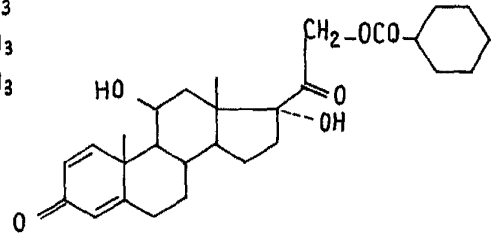
P. A.

Alberto de Echevarría  
*Alberto de Echevarría*

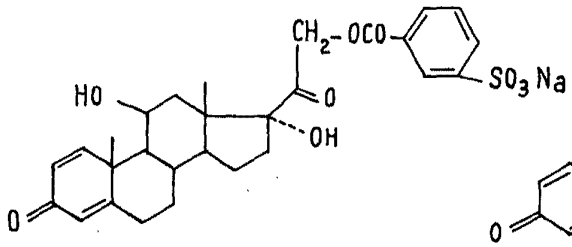
257358



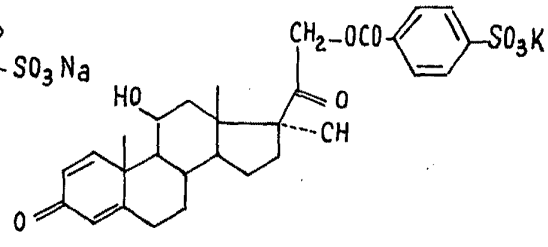
I



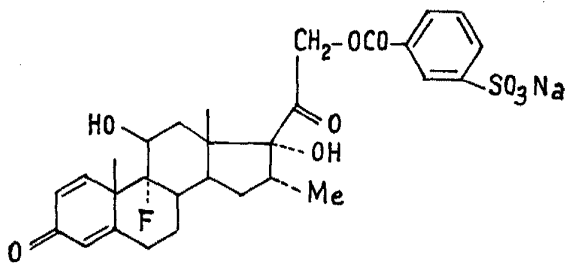
II



III



IV



V

Alberto de Elzeu  
*[Handwritten signature]*