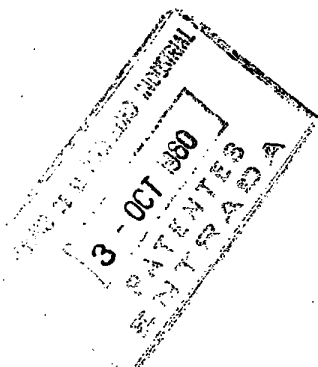


Case 5/135



261426

261426

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

a favor de:

DR. KARL THOMAE G.M.B.H., de nacionalidad alemana, residente en Köln-Deutz, Deutz Mulheimerstrasse 149-155 (República Federal Alemana), por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES DE ESTEROIDES".

- - - - -

Memoria Descriptiva

Es sabido que los corticoesteroides, y especialmente la hidrocortisona y los derivados obtenidos de ella, revelan, además de su actividad mineralo- y gluco-corticoide, una intensa acción antiinflamatoria. Por esta razón, la hidrocortisona y distintos 21-ésteres sencillos de hidrocortisona, por ejemplo el acetato, se emplean en Dermatología.

5

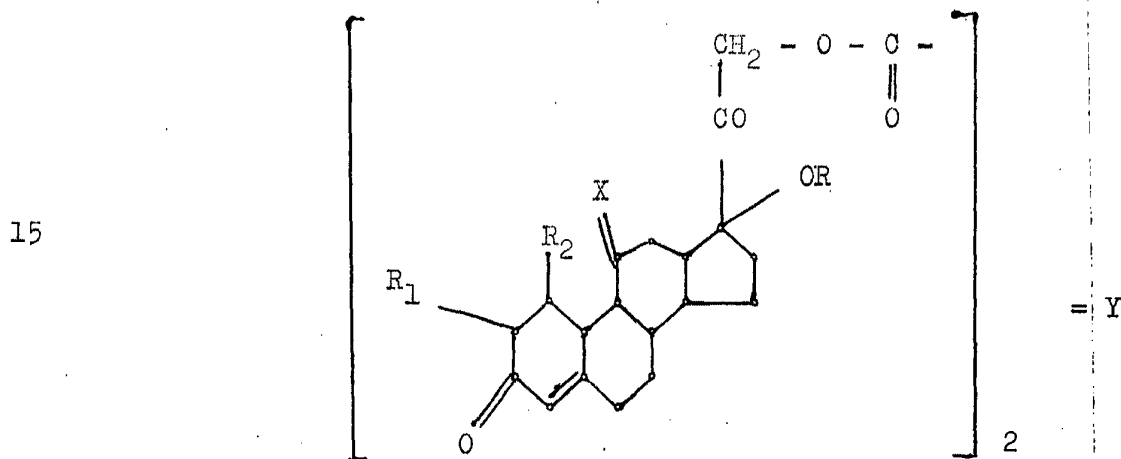
Ahora bien, se ha comprobado que el efecto antiinflamatorio de esta substancia experimenta un ulterior aumento cuando ésta se encuentra en la forma de 21-bis-éster de ácidos dicarboxíli

- 2 -

261426



10 cos. Los compuestos según la invención corresponden a la fórmula general

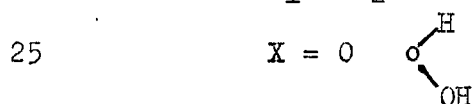


En dicha fórmula representan:

20 Y una cadena de alquileo saturada o sin saturar de 0 - 6 miembros, que puede ser eventualmente ramificada o en anillo cerrado, o un resto fenilo o un resto difenileno eventualmente sustituido,

R, hidrógeno o un resto acilo,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, hidrógeno o, juntos, un enlace doble,



Los dos restos de éster de esteroide pueden ser iguales o distintos entre sí de acuerdo con estas definiciones.

30 La obtención de los ésteres según la invención se verifica por transformación de un correspondiente alcohol esteroide. Ha dado resultados particularmente buenos la transformación de un correspondiente alcohol de esteroide con el correspondiente dicloruro de ácido bicarboxílico, prefiriéndose como disolvente piridina, dioxano o dimetilformamida y temperaturas comprendidas entre -10° y +100° C.

35 Otro procedimiento consiste en la transformación en caliente del correspondiente 21-halogenuro de esteroide con una

26 14 26



sal del ácido dicarboxílico.

40 Conduce al mismo resultado la transformación de una sal de un 21-semiéster de esteroide de un ácido dicarboxílico con un 21-halogenuro de esteroide. Este procedimiento es particularmente adecuado para obtener ésteres con restos de esteroide distintos entre sí.

45 También la transesterificación mediante un 21-alcohol de esteroide de un ácido dicarboxílico esterificado con un esteroide y un alcohol inferior conduce a los mismos compuestos.

La denominación "esteroide" utilizada anteriormente se aplica a los 21-alcoholes de esteroide de la fórmula general anterior, con las definiciones que para ella se han dado de X, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>.

50 La denominación "ácido dicarboxílico" se aplica a ácidos de la fórmula Y=(COOH)<sub>2</sub>, con la definición de Y que se ha dado anteriormente.

55 Los nuevos ésteres según la invención poseen valiosas propiedades farmacéuticas, distinguiéndose especialmente por su intenso efecto antiflogístico que, especialmente en caso de aplicación exterior, supera con mucho la de los alcoholes de esteroide que constituyen la base de los ésteres.

60 Especialmente el éster de ácido bis-(hidrocortison-21)-ftálico ha dado resultados clínicamente buenos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, como por ejemplo eczemas seborreicos, endógenos y corrientes, eczemas de contacto y dermatitis, resultando particularmente valioso, en el tratamiento de los estados patológicos agudos de la piel, el efecto que se manifestaba rápidamente en comparación con el de los conocidos esteroides antiflogísticos. Los compuestos según la

65

- 4 -



281426

invención pueden además servir como esteroides de sustitución en los casos de un cansancio de la corticoide a los derivados corrientes de cortisona.

Ejemplo 1

70

Ester de ácido bis- $\sqrt$ hidrocortisón-21 $\sqrt$ -oxálico

Se disuelve 1 g de hidrocortisona en 7 ml de dioxano con adición de 1,5 ml de piridina y se añaden a 0 $\sqrt$  C a 0,19 g de cloruro de oxalilo; se remueve durante 1 día en baño de hielo y 2 días a 25 $\sqrt$  C la mezcla de reacción y se vierte luego sobre hielo. El precipitado en copos que se separa es recristalizado en acetato de etilo y produce 0,6 g de éster de ácido bis- $\sqrt$ hi  
drocortisón-21 $\sqrt$ -oxálico.

75

P.f. (KOFLER corr.) = 258 $\sqrt$  C

$[\alpha]_{21\sqrt}^D = + 162\sqrt$  (dimetilformamida)

80

Analisis: C	calc.	67,92	H	calc.	7,50
	C hallado	67,80	H	hallado	7,90

Ejemplo 2

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-succínico.

Después de disolver 1 g de hidrocortisona en una mezcla de 6 ml de dioxano, 1,2 ml de dimetilformamida y 0,5 ml de piri  
dina, se añaden a gotas, a -3 $\sqrt$ , 0,23 g de dicloruro de ácido succínico. Se produce un cambio de color de la solución de reac  
ción, que se mantiene 11 horas a -4 $\sqrt$  C y 1 hora a 25 $\sqrt$  C. Des  
pués de concentrarse en el vacío la solución de reacción, queda  
un residuo oscuro que se recristaliza en metanol:agua = 10:2  
después de hervirlo con carbón activo y que se vuelve a recrís  
talizar en etanol. Se obtienen 0,5 g de ester de ácido bis-  
(hidrocortisón-21)-succínico de p.f. 132,5 $\sqrt$  C (KOFLER corr.)

90

26 14 26



$[\alpha]_{22}^D = + 100$  (dimetilformamida)

95 Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

C calc.	66,95	H calc.	7,82
C hallado	66,75	H hallado	8,08

Ejemplo 3

Ester de ácido bis- $\gamma$ -hidrocortison-21 $\gamma$ -glutárico

100 Se disuelve 1 g de hidrocortisona en una mezcla consti-  
 tuída por 1,5 ml de dimetilformamida anhidra y 3 ml de dioxa-  
 no absoluto, se enfría a -6° C y se añaden 0,255 g de bicloru-  
 ro de ácido glutárico, añadiéndose a continuación, a gotas,  
 a 0,6 ml de piridina. Después de un tiempo de reacción de 7  
 105 horas a -7° hasta + 5° C y de una hora a 25° C, se purifica  
 de disolvente en el vacío la solución y se añade a gotas, en  
 agua, el aceite resultante, separándose después de un prolon-  
 gado reposo copos blancos. Al recristalizar en metanol:agua =  
 21:1, se obtiene 0,835 g de éster de ácido bis- $\gamma$ -hidrocorti-  
 110 són-21 $\gamma$ -glutárico.

P.f. (KOFLEER corr.) 160,5° C.

$[\alpha]_{25}^D = + 200$  (etanol)

115 Análisis:

C calc.	66,0	H calc.	8,01 (con 2 mol de agua de cris- talización)
C hallado	66,30	H hallado	7,96

Ejemplo 4

Ester de ácido bis- $\gamma$ -hidrocortison-21 $\gamma$ -adipínico

120 Después de disolver 1 g de hidrocortisona en 10 ml de  
 piridina anhidra, se enfría a 0° C y se añaden lentamente, a  
 gotas, 0,255 g de dicloruro de ácido adipínico. La solución  
 de reacción se calienta en 4-5 horas a 25° C, disolviéndose

- 6 - 26 14 26



125 el precipitado inicial. Después de verter la solución en 160 ml de agua, se disuelve en acetona el precipitado blanco, se precipita con éter y se recristaliza luego en acetato de etilo.

Rendimiento 0,825 g de éster de ácido bis- $\alpha$ -hidrocortisón-21 $\beta$ -adipínico.

P.f. (KOFILER corr.) = 227 $\pm$  C.

$[\alpha]_D^{25}$  + 188 $\pm$  (etanol)

130	Análisis:	C <sub>calc.</sub>	69,04	H <sub>calc.</sub>	7,97
		C <sub>hallado</sub>	68,90	H <sub>hallado</sub>	8,09

Ejemplo 5

Ester de ácido bis- $\alpha$ -hidrocortisón-21 $\beta$ -pimélico

135 Se juntan 1 g de hidrocortisona, disuelto en 10 ml de piridina anhidra y 0,3 g de dicloruro de ácido pimélico a 0 $\pm$  C, y se calientan durante 5 horas, removiendo, a 25 $\pm$  C. Al añadirse a gotas a 150 ml de agua, se separa un precipitado blanco que se recristaliza en metanol acuoso al 10%. Se obtienen 0,97 g de éster de ácido bis- $\alpha$ -hidrocortisón-21 $\beta$ -pimélico de p.f. (KOFILER corr.) = 177,5 $\pm$  C.

$[\alpha]_D^{25}$  = + 234 $\pm$  (etanol)

140	Análisis:	C <sub>calc.</sub>	70,18	H <sub>calc.</sub>	6,98
		C <sub>hallado</sub>	69,50	H <sub>hallado</sub>	7,30

Ejemplo 6

145 Ester de ácido bis- $\alpha$ -hidrocortisón-21 $\beta$ -suberínico

Se juntan 1 g de hidrocortisona, disuelto en una mezcla constituida por 8 ml de dimetilformamida y 2,5 ml de piridina anhidra, y 0,31 g de dicloruro de ácido suberínico a -5 $\pm$  C, se remueven y se calientan lentamente, durante 20 horas, a + 10 $\pm$  C y se mantienen durante otras 10 horas a 25 $\pm$  C. Después de extraer el disolvente en el vacío y tratar el residuo con agua



261426

y dos veces con éter, se obtiene un precipitado blanco que puede ser recristalizado en etanol.

Rendimiento: 0,345 g de éster de ácido bis-[hidrocortisón-21]-suberínico de p.f. (KOPFLER corr.) = 220º C.

155

$$[\alpha]_D^{25} = + 100^\circ \text{ (etanol)}$$

Análisis:	C <sub>calc.</sub>	69,58	H <sub>calc.</sub>	8,18
	C <sub>hallado</sub>	69,25	H <sub>hallado</sub>	8,30

Ejemplo 7

160

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-ftálico

Después de hacerse reaccionar 1 g de hidrocortisona, disuelto en 10 ml de piridina, con 0,32 g de dicloruro de ácido ftálico, durante 5 horas a 0º C y 1 hora a 40º C, se añade a gotas la solución de reacción a 200 ml de agua y se lava de la manera corriente con ácido 2n-clorhídrico, solución de 2n-  
165. NAHCO<sub>3</sub> y agua el precipitado bien filtrable. La recristalización en acetona produce 0,77 g de éster de ácido bis-(hidrocortisón-21)-ftálico de p.f. (KOPFLER corr.) = 193 - 94º C.

$$[\alpha]_D^{25} = + 182^\circ \text{ (etanol)}$$

170

Análisis:	C <sub>calc.</sub>	70,23	H <sub>calc.</sub>	7,31
	C <sub>hallado</sub>	70,00	H <sub>hallado</sub>	7,50

Ejemplo 8

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-isoftálico

175

Se disuelve 1 g de hidrocortisona en 10 ml de piridina y se añaden lentamente removiendo, a -5º C. a 0,3 g de dicloruro de ácido isoftálico. Se deja reposar la solución de reacción durante 4 horas a 0º C, otras 4 horas a 25º C y se añade lentamente a gotas a 200 ml de agua helada. El precipitado blanco que se separa es recristalizado en acetona. Se obtienen 0,7 g

8-261426



180 de éster de ácido bis-(hidrocortisón-21)-isoftálico de p.f.  
(KOFLER corr.) = 238,5º C.

$[\alpha]_{22}^D = + 151,5$  (dimetilformamida)

Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

	C calc.	67,46	H calc.	7,47
185	C hallado	67,40	H hallado	7,40

Ejemplo 9

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-tereftálico

Después de disolver 1 g de hidrocortisona en 10 ml de pi-  
ridina, se añaden a gotas a -5º C, a 0,3 g de dicloruro de áci-  
do tereftálico. Se deja reposar la solución de reacción 4 horas  
190 a 0º C y 4 horas a 25º C y se añade luego, a gotas, a 200 ml  
de agua helada. El precipitado blanco que se separa es recri-  
stalizado en etanol. Los 0,35 g de éster de ácido bis-(hidrocortisón-21)-tereftálico así obtenidos tienen un p.f. (KOFLER  
195 corr.) = 203º C.

$[\alpha]_{22}^D = + 150$  (dimetilformamida)

Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

	C calc.	67,46	H calc.	7,47
195	C hallado	67,25	H hallado	7,40

200 Ejemplo 10

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-endometilentetrahydroftá-  
lico.

Se disuelve 1 g de hidrocortisona con una mezcla de 10 ml  
de dioxano y 1 ml de piridina y se vierten a gotas, a 0º C, en  
205 0,33 g de dicloruro de ácido endometilentetrahydroftálico. Se  
produce un cambio de color. Después de remover durante 2 días  
a 0º C y 1 día a 25º C, se vierte a gotas la solución en agua



261426

helada. La recristalización en etanol del precipitado que se separa produce 0,8 g de éster de p.f. (KOPFLER corr.) = 184º C.

210  $[\alpha]_D^{22} = + 69^\circ$  (dimetilformamida).

Análisis:	C calc.	70,31	H calc.	7,64
	C hallado	69,8	H hallado	7,94

Ejemplo 11

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-tetrahidroftálico

215 Se juntan 2 g de hidrocortisona, disueltos en una mezcla constituida por 9 ml de dioxano, 2,5 ml de dimetilformamida y 1,7 ml de piridina así como 0,6 g de dicloruro de ácido tetrahidroftálico y se mantiene esta mezcla durante 6 horas a 0º C, durante la noche a temperatura ambiente y 6 horas a 40º C. Al

220 verterse la solución de reacción en 120 ml de ácido clorhídrico al 3%, se forma un precipitado blanco en copos que se lava con solución de bicarbonato y agua.

La recristalización en metanol:agua = 10:1 produce 0,6 g de éster de ácido bis-(hidrocortisón-21)-tetrahidroftálico de

225 p.f. (KOPFLER corr.) = 176,5 - 179,5º C.

225  $[\alpha]_D^{21} = + 144,6^\circ$  (etanol:dimetilformamida 1:1)

Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

	C calc.	68,38	H calc.	7,82
	C hallado	68,15	H hallado	7,98

230 Ejemplo 12

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-hexahidroftálico

Se disuelven 2 g de hidrocortisona en una mezcla de 10 ml de piridina, 5 ml de dioxano y 1,5 ml de dimetilformamida y se añaden a gotas a 0º C a 0,6 g de dicloruro de ácido hexahidroftálico. El precipitado blanco que se forma inmediatamen

235

-10- 251426



te se disuelve en el transcurso de una media hora con coloración amarilla. La reacción se desarrolla durante 4 horas a 52° C y otras 6 horas a 50° C. Después de verterse la solución de reacción en 180 ml de solución de cloruro de acetona al 4% y subsiguiente adición de 250 ml de agua a 30° C, se forma un precipitado ligeramente amarillo. La recristalización en una gran cantidad de acetona hirviendo produce 1,35 g de éster de ácido bis-(hidrocortisón-21)-hexahidroftálico de p.f. (KOFILER corr.) = 179,5 - 181,5° C.

240

245

$$[\alpha]_{21}^D = + 164^{\circ} \text{ (etanol)}$$

Análisis: (calculado con 1/2 mol de agua de cristalización)

C calc.	69,91	H calc.	7,75
C hallado	69,25	H hallado	7,80

Ejemplo 13

250

Ester de ácido bis-(cortisón-21)-ftálico

Se juntan, a 0° C, 1 g de cortisona, disuelto en 10 ml de piridina, y 0,28 g de dicloruro de ácido ftálico, se dejan reposar por la noche a temperatura ambiente y se calientan durante 6 horas a 40° C. Al verter la solución de reacción rojo-amarilla en 160 ml de ácido clorhídrico al 2%, se produce un precipitado en copos ligeramente coloreado, que se lava con solución de bicarbonato sódico al 2% y agua. Se cuece el producto en bruto con carbón en mucha acetona y a continuación se separa por cristalización mediante la adición de un poco de agua.

255

260

Rendimiento: 0,94 g de éster de ácido bis-(cortisón-21)-ftálico de p.f. (KOFILER corr.) = 183 - 185° C.

$$[\alpha]_{21}^D = + 200,5^{\circ} \text{ (etanol:dimetilformamida 1:1)}$$

26 14 26



Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

265	C calc.	68,93	H calc.	7,18
	C hallado	68,60	H hallado	7,68

Ejemplo 14

Ester de ácido bis-(cortisón-21)-tetrahidroftálico

Se juntan enfriando con hielo 1 g de cortisona - disuelto en una mezcla de 7 ml de dioxano, 1,5 ml de dimetilformamida y 1,3 ml de piridina - y 0,28 g de dicloruro de ácido tetrahidroftálico, se dejan reposar durante 3-4 horas a 0° C y se calientan luego lentamente, durante 4 horas, a 50° C. Después de verter la solución amarillo clara de reacción en 80 ml de HCl al 3%, se forma un producto en bruto amarillo que, una vez lavado con bicarbonato sódico y agua, se disuelve en acetona y se cristaliza mediante la adición de un poco de agua. 0,4 g de éster de ácido bis-(cortisón-21)-tetrahidroftálico de p.f. (KOFLER corr.) = 189-191,5° C.

280  $[\alpha]_D^{21} = + 166°$  (dimetilformamida:etanol 1:1)

Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

	C calc.	68,93	H calc.	7,18
	C hallado	68,60	H hallado	7,68

Ejemplo 15

Ester de ácido bis-(cortisón-21)-hexahidroftálico

Se juntan, a 0° C, 1 g de cortisona - disuelto en una mezcla constituida por 6 ml de dioxano, 3 ml de piridina y 1 ml de dimetilformamida - y 0,29 g de dicloruro de ácido hexahidroftálico y se dejan, removiendo, durante 3 horas a 5° C y durante 6 1/2 horas a 45° C. Después de añadirse a la solución de reacción 80 ml de solución de clorhidrato de acetona al 4%

290

261426



y añadir aproximadamente 70 ml de agua, se separa un precipita  
do blanco en copos que, una vez recristalizado en etanol, pro  
duce 0,77 g de éster de ácido bis-(cortisón-21)-hexahidroftá  
lico de p.f. (KOFILER corr.) 231 - 233,5° C.

295

$$[\alpha]_D^{21} = + 191^{\circ} \text{ (dimetilformamida:etanol 1:1)}$$

Análisis:	C	calc.	70,07	H	calc.	7,53
	C	hallado	69,75	H	hallado	7,75

Ejemplo 16

300

Ester de ácido bis-(prednisolón-21)-hexahidroftálico

Se disuelve 1 g de prednisolón en 6 ml de piridina y se  
añade, a temperatura ambiente, a una solución de 0,23 g de  
dicloruro de ácido hexahidroftálico en 1 ml de dioxano, calen  
tando a continuación durante 6 horas a 45° C. Después de ver  
terse la solución de reacción en una mezcla constituida por  
36 ml de acetona, 6,1 ml de HCl concentrado y 6,1 ml de agua,  
se añade la mezcla a una mayor cantidad de agua. Se separa  
entonces un precipitado de color blanco-grisáceo. Después de  
recristalizar en etanol, se obtienen 0,53 g de éster de ácido  
bis-(prednisolon-21)-hexahidroftálico de p.f. (KOFILER corr.)  
= 251° C.

305

310

$$[\alpha]_D^{21} = + 124^{\circ} \text{ (dimetilformamida:etanol = 1:1)}$$

Análisis:	C	calc.	70,07	H	calc.	7,53
	C	hallado	70,10	H	hallado	8,10

315

Ejemplo 17

Ester de ácido bis-(prednisolón-21)-ftálico

Después de añadirse 1 g de prednisolon, disuelto en 6  
ml de piridina, a 0,22 ml de dicloruro de ácido ftálico, di  
sueitos en 1 ml de dioxano a temperatura ambiente, se calienta



261426

320 durante 5 horas a 45º C. A continuación, se vierte la solución de reacción en una mezcla constituida por 36 ml de acetona, 6,1 ml de HCl concentrado y 6,1 ml de agua, precipitándose el éster, mediante la adición a gotas de una ulterior cantidad de agua. El precipitado blanco que se forma puede ser recristalizado en etanol. Se forman 0,64 g de éster de ácido bis-(prednisolón-21)-ftálico de p.f. (KOFLEER corr.) = 215º C.

325

$$\left[ \alpha \right]_{21}^D = + 147,5^\circ \text{ (dimetilformamida:etanol 1:1)}$$

Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

330

C calc.	69,10	H calc.	6,96
C hallado	69,10	H hallado	6,92

Ejemplo 18

Ester de ácido bis-(cortisón-17 $\alpha$ -acetato-21)-ftálico

335

Se juntan 850 mg de éster de ácido bis-(cortisón-21)-ftálico, a 30º, con 200 mg de ácido paratoluolsulfónico y 6 ml de anhídrido acético así como 5 ml de ácido acético glacial. Después de 1 hora a temperatura ambiente y 3 horas a 40º C, todo se ha disuelto con coloración morena clara. Después de añadirse 70 ml de acetona a la solución de reacción y neutralizarse la solución ácida con 10-12 g de bicarbonato sódico hasta un pH 6, se añade hielo. Se forma un precipitado moreno que, una vez recristalizado en etanol, revela un p.f. (KOFLEER corr.) = 202,5º C.

340

Rendimiento: 0,64 g de éster de ácido bis-(cortisón-17 $\alpha$ -acetato-21)-ftálico.

345

$$\left[ \alpha \right]_{21}^D = + 44^\circ \text{ (dimetilformamida:etanol 1:1)}$$

Ejemplo 19

Ester de ácido bis-(prednisolón-21)-tetrahydroftálico

74-261426



350 A 1 g de prednisolón, disuelto en 6 ml de piridina, se añaden a gotas 0,3 ml de dicloruro de ácido tetrahidrofáltico, disueltos en 0,5 ml de dioxano. Después de calentar durante 5 horas a 45° C, se vierte la solución de reacción en una mezcla constituida por 18 ml de acetona, 7 ml de ácido clorhídrico concentrado y 7 ml de agua. El producto en bruto amarillento obtenido es recristalizado en etanol:agua 1:3 y produce 0,75 g de éster de ácido bis-(prednisolón-21)-tetrahidrofáltico de p.f. (KOPLER corr.) = 205° C.

355  $[\alpha]_{22}^D = + 92^\circ$  (etanol)

Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

360	C calc.	68,79	H calc.	7,39
	C hallado	68,90	H hallado	7,59

Ejemplo 20

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-difénico

365 A una solución de 1 g de hidrocortisona en 10 ml de piridina se le añade a gotas una solución de 0,4 g de dicloruro de ácido difénico en 1 ml de dioxano y se mantiene durante 15 horas a 50° C. Después de verter la solución de reacción en una mezcla constituida por una cantidad séxtupla de acetona y por la cantidad calculada de ácido clorhídrico concentrado, se separa en forma de producto bruto la substancia mediante adición de agua hasta un comienzo de enturbiamiento. Después de recristalizar dos veces en acetona y hervir con carbón activo, se obtienen 0,9 g de éster de ácido bis-(hidrocortisón-21)-difénico de p.f. (KOPLER corr.) = 145° C.

375  $[\alpha]_{22}^D = + 118^\circ$  (etanol)

Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

26 14 26



C calc.	70,83	H calc.	6,90
C hallado	70,80	C hallado	6,62

Ejemplo 21

380

Ester de ácido bis-(prednisón-21)-hexahidroftálico

Se juntan 1 g de prednisón, disuelto en 6 ml de piridina y 0,23 ml de dicloruro de ácido hexahidroftálico, disuelto en 0,5 ml de dioxano, y se mantienen durante 30 horas a 45° C. Vertiendo la solución de reacción en una mezcla constituida por 36 ml de acetona, 7 ml de HCl concentrado y 7 ml de agua, se obtiene el producto en bruto en forma de precipitado moreno. Después de recrystalizar varias veces en etanol, se obtienen 0,6 g de éster de ácido bis-(prednisón-21)-hexahidroftálico de p.f. (KOFLER corr.) = 214° C.

385

390

$$[\alpha]_D^{22} = + 110^{\circ} \text{ (etanol)}$$

Análisis: (calculado con 1 mol de agua de cristalización)

C calc.	68,94	H calc.	7,18
C hallado	69,15	H hallado	7,36

Por el mismo método se obtiene

395

éster de ácido bis-(hidrocortisón-21)-d-canfórico

de p.f. (KOFLER corr.) = 143 - 148° C.

$$[\alpha]_D^{22} = + 120^{\circ} \text{ (etanol)}$$

Ejemplo 22

Ester de ácido bis-(hidrocortisón-21)-ftálico

400

A 100 mg de 21-yodhidrocortisona, disueltos en 15 ml de piridina, se añaden 40 mg de diftalato de plata y se mantienen durante 5 horas, removiendo, a 50° C. Enfriando bien, se añaden 18,5 ml de ácido clorhídrico al 38%, para neutralizar, y se separa la substancia mediante adición de agua. La recrystaliza

26<sup>-16-</sup>1426



405 ción en etanol/agua produce 28 mg de éster de ácido bis-(hidrocortisón-21)-ftálico de p.f. = 187<sup>o</sup> C.

El punto mixto de fusión y el cromatograma de capa delgada confirman la identidad con el compuesto obtenido según el Ejemplo 7.

410 Ejemplo 23

Ester de ácido hidrocortisón-21-cortisón-21-ftálico

415 Se juntan 0,283 g de sal de plata de semiéster de ácido cortisón-21-ftálico, distribuidos en 10 ml de acetona + 3 ml de piridina, y 0,22 g de 21-yodo-hidrocortisona en 2 ml de acetona, y se calientan durante 6 horas con reflujo. La solución de reacción, de color amarillo-moreno, es acidificada con 5 ml de ácido sulfúrico al 75% y vertida en 150 ml de agua. El precipitado que se forma de color ligeramente moreno, es tratado con solución caliente concentrada de tiosulfato sódico para eliminar el yoduro de plata contenido en el precipitado. El lavado con agua y la recristalización en acetato de etilo producen 0,187 g de éster de ácido (hidrocortisón-21)-(cortisón-21)-ftálico de p.f. (KOFER corr.) = 173 - 174<sup>o</sup> C.

425  $[\alpha]_D^{22} = + 184^{\circ}$  (etanol:dimetilformamida 1:1).

Ejemplo 24

Ester de ácido bis-(prednisolón-21)-adipínico

430 Se juntan removiendo 1 g de prednisolón, disuelto en 3 ml de piridina, y 0,28 g de dicloruro de ácido adipínico, disuelto en dioxano, y se mantienen durante 5 horas a 45<sup>o</sup>. Después de verterse la solución incolora de reacción en una mezcla de acetona, agua y ácido clorhídrico concentrado, se forman dos capas en las cuales el éster se separa por crista



261426

435 lización mediante la adición de un poco de agua, tratando con solución de bicarbonato sódico, agua, ácido 2n-clorhídrico y agua, se obtiene la sustancia pura. De ser necesario, se puede recristalizar en etanol.

Rendimiento: 0,5 g de éster de ácido bis-(prednisolón-21)-adipínico de p.f. (KOFLER corr.) 234g.

440  $[\alpha]_{20}^D = + 168g$  (dimetilformamida:acetona = 1:1).

Ejemplo 25

Ester de ácido bis-(prednisolón-21)-tereftálico

445 Análogamente a la obtención de éster de ácido bis-(prednisolón-21)-adipínico, se transforma 1 g de prednisolón con 0,31 g de dicloruro de ácido tereftálico y se deja cristalizar. Después de la indicada purificación con bicarbonato, ácido clorhídrico y agua y eventual recristalización, se obtienen 0,45 g de éster de ácido bis-(prednisolón-21)-tereftálico de p.f. (KOFLER corr.) 219g.

450  $[\alpha]_{20}^D = + 39g$  (dimetilformamida)

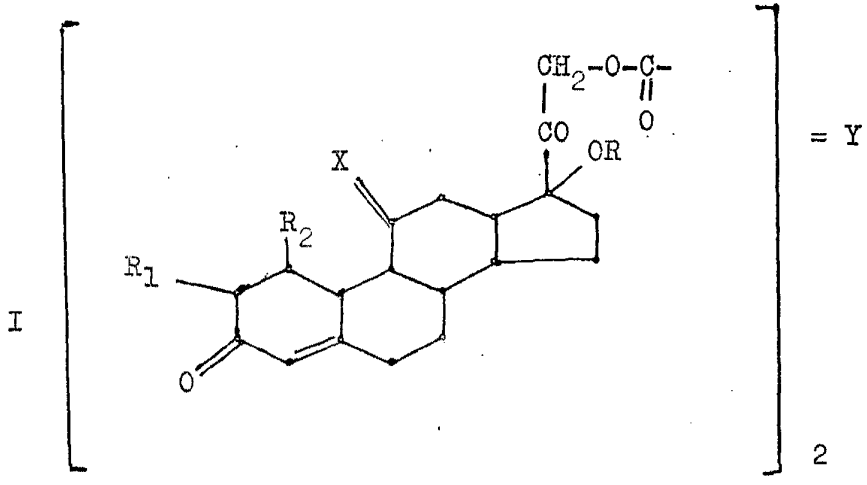
455 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 14 de Octubre de 1959, bajo el número T 17 333 IVb/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4g del Convenio de la Unión.

R E I V I N D I C A C I O N E S  
=====

1). Procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de esteroïdes de la fórmula general I



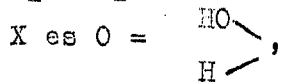
460



donde R es hidrógeno o un resto acilo inferior,

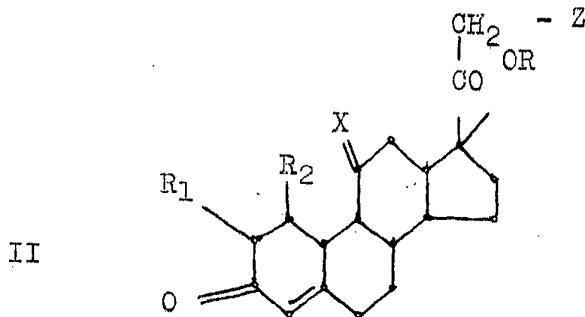
465

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan hidrógeno o, juntos, un doble enlace



Y es una cadena de alquileo saturada o sin saturar, con 0 - 6 miembros, que puede ser eventualmente ramificada o en anillo cerrado, o puede representar un resto fenileno o difenileno eventualmente sustituido, y donde los dos restos de esteroide pueden ser iguales o distintos entre sí, caracterizado por esterificarse por métodos conocidos 21-hidroxiesteroides de la fórmula general II

475



480

donde los símbolos R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y X tienen el significado anteriormente indicado y Z representa un grupo hidroxilo, con ácidos



261426

485

490

495

500

505

dicarboxílicos  $Y(COOH)_2$ , donde Y tiene el significado indicado, o bien transformarse 21-halógenoesteroides de la fórmula general II, donde los símbolos R,  $R_1$ ,  $R_2$  y X tienen el significado anteriormente indicado y Z representa un halógeno, con sales de un ácido dicarboxílico  $Y(COOH)_2$ , donde Y tiene el significado anteriormente indicado, o bien transformarse la sal de un monoéster de un ácido dicarboxílico  $Y(COOH)_2$  y un 21-hidroxiesteroide de la fórmula II con un 21-halógenoesteroide de la fórmula II (Z = halógeno), teniendo los símbolos R,  $R_1$ ,  $R_2$ , y X el significado anteriormente indicado, o transesterifíquense ésteres alquílicos inferiores de un ácido dicarboxílico  $Y(COOH)_2$  con 21-hidroxiesteroides de la fórmula II, donde los símbolos R,  $R_1$ ,  $R_2$  y X tienen el significado anteriormente indicado y Z representa un grupo hidroxilo.

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por transformarse los 21-hidroxiesteroides con halógenos ácidos de la fórmula  $Y(COHal)_2$  a temperaturas comprendidas entre  $-10^\circ$  y  $+100^\circ$  C.

3). Procedimiento según la reivindicación 2), caracterizado por emplearse como disolvente piridina, dioxano o dimetilformamida.

4). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES DE ESTEROIDES.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 3 de Octubre de 1.960