



286238

286238

## PATENTE DE INVENCION

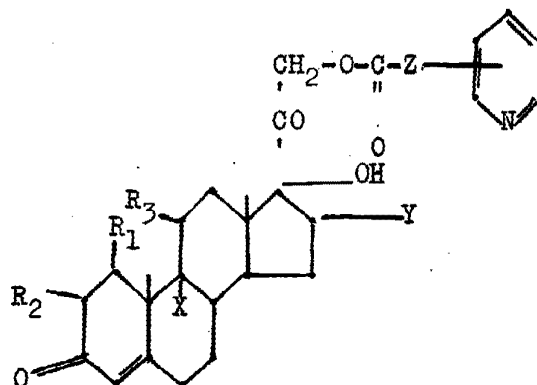
a favor de:

DR. KARL THOMAE G.m.b.H., de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss, (República Federal Alemana), por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES ESTEROIDES".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de ésteres esteroides de la fórmula



En dicha fórmula,  $R_1$  y  $R_2$  representan átomos de hidrógeno o,

286238

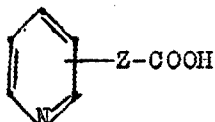


juntos, un doble enlace, R<sub>3</sub> representa el grupo oxo o el resto  $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ , X un átomo de hidrógeno o de flúor, Y hidrógeno, el grupo hidroxilo o el grupo metilo y Z un enlace C-C o los restos  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-} \end{matrix}$  o  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{matrix}$ .

15 La obtención de ésteres de ácido nicotínico de la cortisona, hidrocortisona, prednisona y prednisolona es conocida ya por los Monatshefte für Chemie 92, 672-76 (1961). Además, en la Memoria de la Patente alemana (solicitud de Patente T 20 620 IV/120), se describe entre otras cosas la obtención de ésteres de la 9alfa-  
20 flúor-hidrocortisona, dexametasona y triamcinolona con piridina y ácidos picolinocarboxílicos. En ambos casos, la obtención de los ésteres se verifica por procedimientos de esterificación en sí conocidos, preferiblemente por transformación de los alcoholes esteroide con los correspondientes halogenuros ácidos o anhídridos  
25 ácidos.

Sin embargo, en estos conocidos procedimientos hay que obtener primero, en un grado propio de reacción, un derivado susceptible de reacción de un ácido de la fórmula

30



II

35

donde Z tiene el significado anteriormente indicado. La obtención de estos derivados capaces de reacción es, como es sabido, desagradable, y se desarrolla en la mayoría de los casos sólo con un rendimiento moderado y en muchos casos, por ejemplo cuando en la fórmula anterior Z representa el resto  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-} \end{matrix}$  o  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{matrix}$  o cuando el grupo -Z-COOH se encuentra en posición 2, la obtención de derivados capaces de reacción es en la práctica absolutamente imposible. Los ésteres esteroide de estos ácidos pudieron por tanto obtenerse por los procedimientos conocidos sólo mediante la transforma-  
40

286238

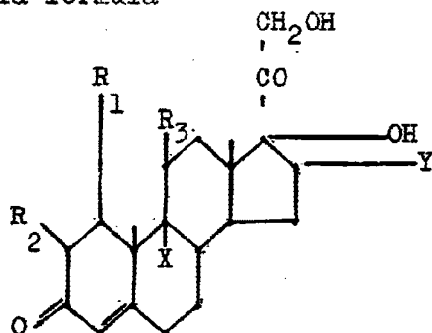


ción, esencialmente más complicada, de un 21-halógenoesteroide con una sal del ácido correspondiente.

45 Con alcoholes de esteroides de reacción de distinta lentitud, por ejemplo cortisona o prednisona, se necesitaban además, en los conocidos procedimiento de esterificación, condiciones más rigurosas, por ejemplo transformación en presencia de oxicloriguro de fósforo o de masa fundida de anhídrido. En estas condiciones, se forman en el caso de los sensibles corticoesteroides productos secundarios que sólo con dificultad pueden volver a ser eliminados.

50 Ahora bien, se ha podido hacer la sorprendente comprobación de que todos los ésteres de la fórmula general indicada anteriormente pueden obtenerse a temperatura ambiente con una sola reacción y con rendimientos del 80% y más esterificando alcoholes esteroides de la fórmula

55



III

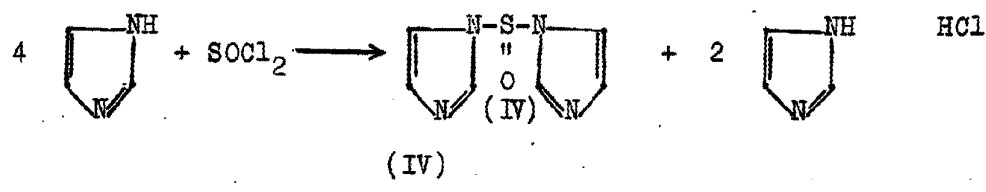
60

65 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X e Y tienen el significado indicado, con un ácido de la fórmula II, con ayuda del N,N'-tionil-diimidazol. Este nuevo procedimiento, que no ha sido empleado todavía en el campo de la química de los esteroides, se desarrolla a modo de procedimiento de un solo recipiente según el siguiente esquema de reacción.

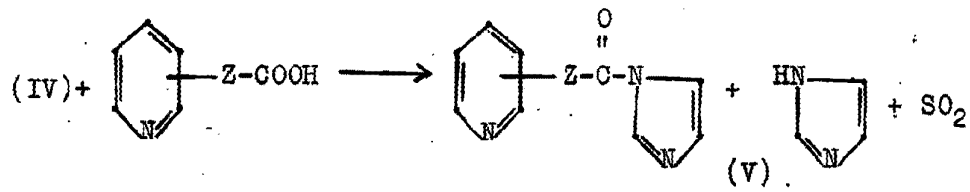
238



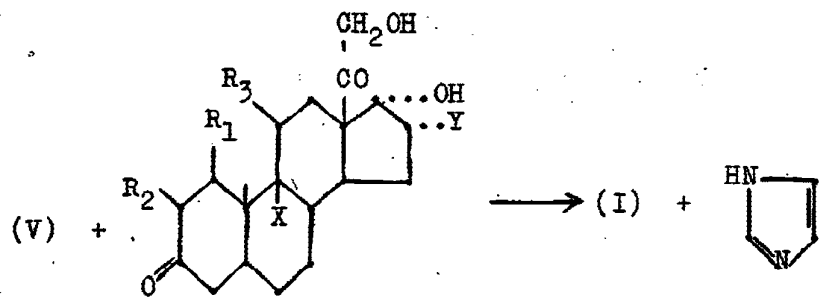
70



75



80



85

En estas fórmulas, los restos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Y y Z tienen el significado anteriormente indicado.

90

La transformación se verifica ventajosamente, a temperatura ambiente, en un disolvente inerte orgánico, preferiblemente en tetrahidrofurano, ya que el mismo tiene las propiedades de solución más favorables. Primero se transforman 4 moles de imidazol con 1 mol de cloruro de tionilo a temperatura ambiente y el clorhidrato de imidazol que se ha separado es filtrado por aspiración, convenientemente en una atmósfera de gas inerte, pudiendo también, sin embargo, ser recuperado juntamente con el imidazol obtenido una vez concluida la reacción. A la solución del N,N'-tionil-diimidazol que se ha formado, se añade ahora un ácido de la fórmula II y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Después de aproximadamente media hora, se añade un alcohol esteroide de la fórmula III y se agita luego la mezcla a temperatura ambiente,

100

2 30238



105 durante 10-24 horas, preferiblemente en presencia de una sal de imidazol como catalizador. El ácido y el alcohol de esteroide son empleados preferiblemente en cantidades equimolares, empleándose por cada mol de los dos participantes en la reacción 1-3 moles del N,N'-tionil-diimidazol, y preferiblemente 2,7 moles. El instante de la transformación total puede ser determinado fácilmente por procedimiento cromatográfico de capa delgada.

110 La preparación de la mezcla de reacción se verifica muy sencillamente destilando el disolvente a presión disminuída y frotando con agua el residuo. El éster deseado se separa entonces y es filtrado por aspiración y purificado por recristalización. Del producto acuoso de la filtración puede recuperarse casi cuantitativamente el imidazol empleado. El rendimiento en producto puro es en promedio del 60-80% de la teoría, y más.

115 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención constituyen valiosos medicamentos y poseen especialmente una elevada eficacia antiflogística.

120 Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención, empleándose en ellos, por razones de sencillez, los nombres vulgares siguientes:

Hidrocortisona, en lugar de 11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-pregna-4-en-3,20-diona,

Prednisona, en lugar de 17alfa, 21-dihidroxi-pregna-1,4-dien-,3,11,20-triona,

125 Prednisolona, en lugar de 11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona,

9alfa-flúorhidrocortisona, en lugar de 9alfa-flúor-11beta, 17alfa, 21-trihidroxi-pregna-4-en-3,20-diona,

130 Dexametasona, en lugar de 9alfa-flúor-16alfa-metil-11beta, 16alfa, 21-trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, y



2 33238

Triamcinolona, en lugar de 9alfa-flúor-11beta, 16alfa, 17alfa, 21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona.

1. (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico.

135 A 1 g de imidazol, disuelto en 60 ml de tetrahidrofurano, se añaden a gotas 0,3 ml de cloruro de tionilo. Se filtra por aspiración en atmósfera de nitrógeno el clorhidrato de imidazol que se ha separado y se añaden a la solución de reacción 0,45 g de ácido piridin-2-carboxílico seco. Después de agitar 1/2 hora, se adiciona con 0,5 g de hidrocortisona. Como catalizador, se emplean aproximadamente 0,07 m mol de imidazol sódico. Se agita ahora durante 140 21 horas a temperatura ambiente. A base de la prueba cromatográfica en capa delgada, la reacción había concluido después de este tiempo. Después de concentrar la solución de reacción en el evaporador rotatorio, se frota el residuo con agua y, previa filtración por aspiración de la parte sin disolver, se puede recristalizar ésta en una mezcla de etanol y agua. Se obtienen 0,5 g = 145 77,6% de éster blanco.

P.f. 243-46g (descomposición).

2. (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridin-3-carboxílico.

150 Por el mismo método del Ejemplo 1, se obtienen después de agitar 21 horas a temperatura ambiente y de la preparación anteriormente descrita, (0,6 g = 93% de éster blanco, de p.f. 210 - 212g (descomposición).

3. (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridin-4-carboxílico.

155 Por el mismo método del Ejemplo 1, se obtienen, después de agitar 20 horas a temperatura ambiente y de la preparación anteriormente descrita, 0,5 g = 77,6% de éster, de p.f. 235 - 237g (descomposición).

4. (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridil-3-glioxílico.

160 A 1 g de imidazol, disuelto en 60 ml de tetrahidrofurano, se



233238

añaden a gotas 0,27 ml de cloruro de tionilo. El N,N'-tionil-diimidazol que queda en la solución previa filtración del clorhidrato de imidazol es adicionado con 0,55 g de ácido piridil-3-glioxílico y 0,5 g de hidrocortisona, como se describe en el Ejemplo 1.  
165 Después de una reacción de 6 horas y una preparación como la del Ejemplo 1, se obtienen 0,4 g = 59% de éster, de p.f. 209-211g (descomposición).

5. (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridil-3-acético.

Se transforman y preparan, como en el Ejemplo 1, 1 g de imidazol, disuelto en tetrahidrofurano, 0,27 ml de cloruro de tionilo, 0,5 g de ácido piridil-3-acético y 0,5 g de hidrocortisona.  
170 Se obtienen 0,55 g = 82,6% de éster, de p.f. 236 - 238g (descomposición).

6. (prednisolona-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico.

Se transforman durante 6 horas a 40g y 28 horas a temperatura ambiente y se preparan como en el Ejemplo 1, 1 g de imidazol, disuelto en tetrahidrofurano, 0,27 ml de cloruro de tionilo, 0,45 g de ácido piridin-2-carboxílico y 0,5 g de prednisolona. Se obtiene un rendimiento del 65%, de p.f. 261 - 264g (descomposición).  
175

7. (prednisolona-21')-éster de ácido piridin-4-carboxílico.

Se transforman durante 56 horas a temperatura ambiente y se preparan como en el Ejemplo 1, 2 g de imidazol, disueltos en tetrahidrofurano, 0,54 ml de cloruro de tionilo, 0,45 g de ácido isonicotínico y 0,5 g de prednisolona. P.f. 240 - 243g (descomposición).  
180  
185

8. (prednisolona-21')-éster de ácido piridil-3-acético.

Se transforman durante 16 horas a temperatura ambiente y se preparan como en el Ejemplo 1, 1 g de imidazol, disuelto en tetrahidrofurano, 0,27 ml de cloruro de tionilo, 0,5 g de ácido piridil-3-acético y 0,5 g de prednisolona. P.f. 239 - 241g (descomposición).  
190

286238



9. (dexametasona-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico.

Se mantienen durante 20 horas a 40º y se preparan como en el Ejemplo 1, 0,5 g de imidazol, disueltos en tetrahidrofurano, 0,14 ml de cloruro de tionilo, 0,12 g de ácido piridin-2-carboxílico y 0,25 g de dexametasona. P.f. 254º.

10. (triamcinolona-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico.

Se mantienen durante 20 horas a 40º 0,5 g de imidazol, disueltos en tetrahidrofurano, 0,14 ml de cloruro de tionilo, 0,23 g de ácido piridin-2-carboxílico y 0,25 g de triamcinolona, y se preparan como en el Ejemplo 1. P.f. 207º.

11. (prednisolona-21')-éster de ácido piridin-3-carboxílico.

Se adicionan 0,38 g de imidazol, disueltos en 45 ml de tetrahidrofurano, con 0,4 g de cloruro de ácido piridin-3-carboxílico. Previa filtración por aspiración del clorhidrato de imidazol que se ha formado, se añaden a la solución, que contiene N-nicotinilimidazolida, 0,5 g de prednisolona. Después de dejar 16 horas a temperatura ambiente, se adicionó con una solución compuesta por 1 g de imidazol en tetrahidrofurano, 0,3 ml de cloruro de tionilo y 0,45 g de ácido nicotínico, y se mantuvo otras 60 horas a 40º. La preparación corriente produce el éster blanco de un p.f. 218-21º con un rendimiento del 32%.

12. (triamcinolona-16',17'-acetonida-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico.

Como en la obtención de (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico, se juntan 0,5 g de imidazol, disueltos en tetrahidrofurano seco, 0,14 ml de cloruro de tionilo, 0,24 g de ácido piridin-2-carboxílico y 0,25 g de triamcinolon-16,17-acetonida y, después de 8 días, se preparan de la manera corriente y se recrystalizan en etanol/agua. Se obtiene con un rendimiento del 32% el éster blanco, cuyo p.f. es 156 - 61º.



286238

13. (dexametasona-21')-éster de ácido piridil-3-acético.

225 Como en la obtención de (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico, se transforman 0,5 g de imidazol, disueltos en tetrahidrofurano seco, 0,14 ml de cloruro de tionilo, 0,25 g de ácido piridin-3-acético y 0,25 g de dexametasona y después de 20 días se preparan y recristalizan en etanol/agua. El éster blanco tiene un p.f. de 128-312 (descomposición).

14. (cortisona-21')-éster de ácido piridin-4-carboxílico.

230 Se juntan 1 g de imidazol, disuelto en 45 ml de tetrahidrofurano, 0,27 ml de cloruro de tionilo, 0,45 g de ácido piridin-4-carboxílico, 0,25 g de cortisona y 0,6 ml de Na-imidazol y, como en la obtención de (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico, se preparan después de 15 horas. Se obtiene el éster blanco con un rendimiento del 61,8%, siendo su p.f. 137 - 392.

15. (prednisona-21')-éster de ácido piridin-4-carboxílico.

240 Con las mismas cantidades, solo que empleando prednisona en lugar de cortisona, se obtiene, como en la obtención de (cortisona-21')-éster de ácido piridin-4-carboxílico, el éster deseado con un rendimiento del 58,6%, siendo su p.f. 1692.

16. (prednisolona-21')-éster de ácido piridil-3-glioxílico.

245 Como en la obtención de (hidrocortisona-21')-éster de ácido piridin-2-carboxílico, se transforman y se preparan durante 16 horas, a temperatura ambiente, 1 g de imidazol, disuelto en tetrahidrofurano, 0,27 ml de cloruro de tionilo, 0,55 g de ácido piridil-3-glioxílico y 0,5 g de prednisolona. Previa recristalización en etanol acuoso, se obtiene el éster deseado, de p.f. 2122 (descomposición).

17. (9'alfa-flúorhidrocortisona-21')-éster de ácido piridil-3-acético.

250

286238



Se agitan durante 30 horas, a 25º, 2 g de imidazol, disueltos en tetrahidrofurano, 0,54 g de cloruro de tionilo, 0,5 g de 9alfa-flúorhidrocortisona y 1 g de ácido piridil-3-acético, y se preparan como en la obtención de (hidrocortisona-21)-éster de ácido piridin-2-carboxílico. P.f. 145º. Rendimiento: 64%.

255

18. (triamcinolon-16'alfa,17'alfa-acetonida-21')-éster de ácido piridil-3-acético.

260

Análogamente a la obtención del Ejemplo 1, se agitan durante 24 horas a temperatura ambiente 0,43 g de triamcinolona-16alfa,17alfa-acetonida y 1 g de ácido piridil-3-acético, y se preparan de la manera corriente. Se obtiene un 74% de la teoría del éster deseado, de p.f. 284º.

19. (dexametasona-21')-éster de ácido piridin-4-carboxílico.

265

Análogamente a la obtención del Ejemplo 1, se agitan 24 horas a temperatura ambiente 0,25 g de dexametasona y 0,13% de ácido isonicotínico y se preparan de la manera corriente. Se obtiene un 88,8% del éster deseado, de p.f. 256º.

20. (dexametasona-21')-éster de ácido piridin-3-carboxílico.

270

Siguiendo la misma prescripción del Ejemplo 19, se obtiene el éster deseado, de un p.f. 257º, con un rendimiento del 81%.

275

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania el 23 de Marzo de 1.962, bajo el número T 21 814 IVb/12 o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

1). Procedimiento para la obtención de ésteres esteroideos de la fórmula





286238

catalizador.

- 310 2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por emplearse por cada mol del ácido de la fórmula II y del alcohol esteroide de la fórmula III 1-3 moles, y preferiblemente 2,7 moles, de N,N'-tionil-diimidazol.
- 315 3). Procedimiento según las reivindicaciones 1) y 2), caracterizado solamente por emplearse tetrahidrofurano como disolvente.
- 4). PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES ESTEROIDES.

Esta Memoria consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 20 de Marzo de 1.963

*bar*