

P.- 26.982

15.74 - 768  
"Cortisone 163/8 (S)B"

28 AGO. 1964



300811

300811

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 10 de Junio de 1.964, con el número 300.811

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de GLAKO LABORATORIES LIMITED, entidad británica,  
establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ESTE-  
ROIDES"

---

Esta invención está relacionada con compuestos  
esteroides nuevos que tienen gran acción anti-inflamato-  
ria en administración tópica.

Una utilización importante de compuestos anti-  
inflamatorios es su empleo en preparaciones tópicas para  
el tratamiento local de inflamaciones, y se ha dirigido  
una investigación considerable para encontrar compuestos  
que tengan buena acción local en administración externa.

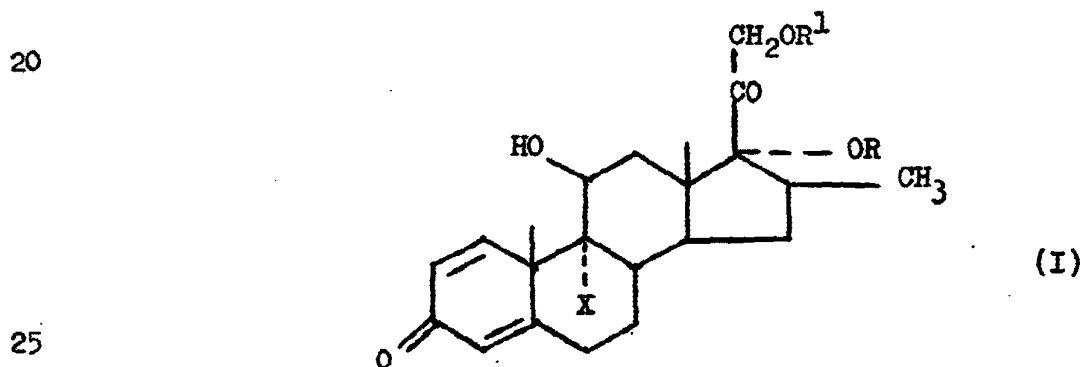
Es un objeto de la invención proporcionar com-  
puestos esteroides nuevos que tengan particularmente gran



acción anti-inflamatoria en aplicación tópica. Objeto posterior de la invención es proporcionar composiciones para aplicaciones tópicas que tengan gran acción anti-inflamatoria.

5 Hemos encontrado que algunos 17,21-diesteres nuevos descritos después, proporcionan en general acción anti-inflamatoria considerablemente mejorada tras aplicación tópica comparados con otros compuestos muy análogos y/o los correspondientes compuestos de origen 17alfa, 21-dihidroxi. Se ha encontrado, en efecto, que estos diésteres nuevos poseen acción anti-inflamatoria en aplicación  
10 tópica superando la de los mejores compuestos propuestos hasta ahora especialmente para usos tópicos (a juzgar, por ejemplo, por el ensayo de mancha de McKenzie y otros, Arch. Derm., 1962, 86, 608).

15 De acuerdo con la presente invención se han proporcionado, por lo tanto, compuestos representados por la fórmula general:



en donde X es halógeno, preferiblemente flúor, R es un grupo alcohilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y R<sup>1</sup> es un grupo alcohilo que contiene de 1 a 7 átomos  
30 de carbono, no siendo mayor de 9 el número total de átomos



de carbono en los grupos R y R<sup>1</sup> juntos. La expresión "grupo alcohilo" se emplea aquí en su sentido amplio para incluir grupos alcohilo de cadena recta y ramificada y grupos cicloalcohilo. También de acuerdo con la presente invención se proporciona aquí una composición farmacéutica para uso en el tratamiento tópico de inflamación que comprende un compuesto de fórmula (I) donde R, R<sup>1</sup> y X tienen el significado antes mencionado junto con un vehículo externo para dicho esteroide.

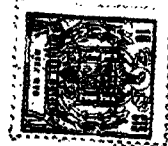
Los compuestos de acuerdo con esta invención tienen gran acción anti-inflamatoria en administración tópica asociada con baja acción mineralo-corticoidea, así como baja actividad glucocorticoidea cuando se administran sistemáticamente. De este modo los compuestos tienen la deseable gran acción anti-inflamatoria en administración tópica, con poco riesgo de alteración del equilibrio mineral y otra acción sistemática en caso que el compuesto se absorbiese.

El grupo R puede ser, por ejemplo, un grupo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo o valerilo. R<sup>1</sup> puede ser, por ejemplo, un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo o hexahidrobenczoilo.

El esteroide activo puede formularse en una preparación adecuada para administración tópica de manera convencional, con ayuda de uno o más vehículos o excipientes.

Ejemplos de tipos de preparación incluyen ungüentos, lociones, cremas, polvos, gotas (v.g. gotas para los oídos y gotas para los ojos), pulverizaciones, suposi

30811



torios, enemas de retención, tabletas o píldoras masticables o chupables (v.g. para el tratamiento de úlceras aftosas) y aerosoles. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o grasa con adición de agentes adecuados espesadores y/o gelificadores. Tales bases pueden, de este modo, incluir por ejemplo agua y/o grasa, tales como parafina líquida o un aceite vegetal como aceite de araquís o aceite de ricino. Agentes espesadores que pueden usarse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetoestearílico, glicoles polietilénicos, grasa de lana, lanolina hidrogenada, cera de abejas, etc.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa o grasa y en general incluirán también uno o más de los siguientes agentes, a saber, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesadores, agentes colorantes, perfumes, agentes estabilizadores, etc.

Los polvos pueden formarse con ayuda de cualquier base de polvos adecuada, v.g. talco, lactosa, almidón, etc. Las gotas pueden formularse con una base acuosa que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes solubilizantes, etc. También pueden emplearse bases no-acuosas.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden incluir también uno o más agentes bacteriostáticos o preservativos, v.g. metil hidroxí benzoato, propil hidroxí benzoato, clorocresol, cloruro de benzalconio, etc.

Las composiciones de acuerdo con la invención

300811



pueden también contener otros ingredientes activos, tales como agentes antimicrobianos, particularmente antibióticos.

5 La proporción de esteroide activo en las composiciones de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de fórmulaciones que se preparen, pero generalmente estarán dentro del intervalo de 0,0001 % a 5 % en peso. Sin embargo, generalmente para la mayoría de los tipos de preparaciones, la proporción usada ventajosamente estará  
10 en el intervalo de 0,001 a 0,5 % y preferiblemente de 0,01 a 0,25 %.

Los nuevos 17alfa,21-diesteres de acuerdo con la invención pueden prepararse por acilación de los correspondientes compuestos 17alfa, 21-dioles o 17alfa-hidroxi-21-aciloxi. Esta reacción se efectúa preferiblemente por reacción del esteroide con el anhídrido de ácido apropiado en presencia de un catalizador de ácido fuerte, v.g. ácido p-toluensulfónico, ácido perclórico o resinas de cambio catiónico fuertemente ácidas. Además la reacción puede realizarse en presencia o ausencia de disolvente. Cuando se utiliza un disolvente, es preferiblemente de naturaleza no-polar, siendo ejemplos de disolventes adecuados el tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, cloruro de metileno y cloroformo. Puede ser o no necesario calentar según la reactividad de los componentes de  
15 la reacción.  
20  
25

Cuando se desee un compuesto en el que R y R<sup>1</sup> sean grupos acilo diferentes, se puede preparar primero un 21-monoester y esterificar éste para introducir un grupo acilo diferente en la posición 17alfa.  
30

300811



Los 17alfa, 21-diésteres pueden prepararse también por acilación de los correspondientes 21, hidroxí 17alfa monoésteres (preparados por ejemplo por el método descrito en nuestra solicitud de Patente número 300.814) (Co 193/168/A). Esta esterificación se realiza preferiblemente con el anhídrido de ácido apropiado o cloruro de ácido en condiciones básicas, preferiblemente en presencia de una base orgánica terciaria, v.g. piridina, quinoleína, N-metil-piperidina, N-metilmorfolina o dimetilamina. Es conveniente trabajar utilizando un exceso de base orgánica terciaria como disolvente, pero pueden utilizarse también otros disolventes, v.g. benceno, tolueno, dioxan o tetrahidrofurano. La reacción se realiza con o sin calefacción, según sea necesario.

Se apreciará que este método es también apropiado para la producción de diésteres en los que R y R<sup>1</sup> son grupos acilo diferentes.

Para mejor entendimiento de la invención, se dan los siguientes ejemplos únicamente a modo de ilustración.

Ejemplo 1

21-Butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa-iso-butiriloxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona-17-isobutirato-21-butirato).

Se trató 9alfa-fluoro-11beta,21-dihidroxi-17alfa-isobutiriloxi-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (1,08 g) en piridina (10 ml) con anhídrido butírico (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se pone aparte du-



rante 17 horas a 0°C. La dilución con agua y la extrac-  
ción con éter dieron el diéster crudo, que se cristalizó  
del éter-éter de petróleo a -80°C para producir el 21-bu-  
tiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa-isobutiriloxi  
5 -16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona, p.f. 149-150°C  
(descomp.), después de ablandamiento previo  $\left[ d \right]_D +$   
65,0° (c 1,0, dioxano),  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$  237-240 m $\mu$  ( $\xi$  15,550)  
(Encontrado: C, 67,7; H, 7,95.  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{FO}_7$  necesita C,  
67,7; H, 7,8 %).

10 Ejemplo 2

21-Acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-  
metil-17alfa-valeriloxipregna-1,4-dieno-3,20-  
diona, (betametasona-17-valerato-21-acetato).

15 Se disolvió betametasona-17-valerato (300 mg)  
en piridina (3 ml) y se trató con anhídrido acético (0,08  
ml) y se mantuvo a 0°C durante la noche. La mezcla se tra-  
tó con agua (50 ml), se extrajo con cloroformo y el ex-  
tracto se lavó con ácido N-clorhídrico y agua, se secó y  
20 evaporó. La cristalización del residuo del acetato de eti-  
lo - petróleo dio la betametasona-17-valerato-21-acetato  
(132 mg) como agujas finas, p.f. 202°C (cap.),  $\left[ d \right]_D$   
+ 50,5° (c 1,1 dioxano),  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$  238 m $\mu$  ( $\xi$  15,510),  
(Encontrado: C, 66,95; H, 7,65.  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FO}_7$  necesita C,  
25 67,15; H, 7,6 %).

Ejemplo 3

17alfa,21-diacetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi  
-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (beta-  
30 metasona-17,21-diacetato).



Se trató 17-acetato de betametasona (1,2 g) en piridina seca enfriada en hielo (15 ml) con anhídrido acético (6 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en agua helada (aprox. 1 litro) y el material sólido se aisló por filtración, se disolvió en cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo que quedó después de la evaporación del cloroformo se cristalizó en acetona-petróleo para dar el 17,21-diacetato de betametasona (830 mg) como prismas, p.f. aprox. 130° (desc.),  $\angle \alpha \int_D + 66^\circ$  (c, 1,4 dioxano),  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$  239 m $\mu$  ( $\epsilon$  14,870), (Encontrado: C, 65,65; H, 7,35.  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FO}_7$  necesita C, 65,5; H, 7,0 %).

#### Ejemplo 4

17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-21-valeriloxipregna-1,4-dieno-3,20diona.  
(betametasona-17-acetato-21-valerato).

Se trató 17-acetato de betametasona (500 mg) en piridina (10 ml) con cloruro de valerilo (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos se lavaron con agua, se secaron y evaporaron en vacío. La recristalización del residuo en éter-acetona-petróleo dio el 17-acetato-21-valerato de betametasona (300 mg), p.f. 124-125°C descomp.,  $\angle \alpha \int_D + 64^\circ$  (c 1,09 dioxano),  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$  238 m $\mu$  ( $\epsilon$  16,230). (Encontrado: C, 67,5; H, 8,1.  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FO}_7$  necesita C, 67,2; H, 7,6 %).

#### Ejemplo 5

17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-21-hexahidrobenczoilo-

300811



xi-11-beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno  
-3,20-diona. (17-acetato 21-hexahidrobenczoato  
de betametasona).

Se trató el 17-acetato de betametasona (500 mg)  
con cloruro de hexahidrobenczoilo (0,1 ml) y se aisló el  
producto como en el Ejemplo 4. La cristalización del pro-  
ducto crudo en éter-acetona-petróleo produjo el 17-aceta-  
to-21-hexahidrobenczoato de betametasona (408 mg), p.f.  
228-229°C (descomp.),  $\angle \alpha \int_D + 75,7^\circ$  (c 1,95 dioxano),  
 $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$  238-239 m $\mu$  ( $\xi$  16,390). (Encontrado: C, 68,6;  
H, 7,6,  $C_{31}H_{41}FO_7$  necesita C, 68,4; H, 7,6%).

#### Ejemplo 6

17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-21-  
isobutiriloxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20  
-diona (17-acetato-21-isobutirato de betametaso-  
na).

Se trató el 17-acetato de betametasona (500 mg)  
con cloruro de isobutirilo (0,1 ml) y se aisló el produc-  
to como en el Ejemplo 4. La recristalización del producto  
crudo en éter-acetona-petróleo dio el 17-acetato-21-isobu-  
tirato de betametasona (366 mg), p.f. 211-212°C (descomp.),  
 $\angle \alpha \int_D + 70^\circ$  (c 1,7 dioxano),  $\lambda_{\text{max.}}^{\text{EtOH}}$  238 m $\mu$  ( $\xi$  16,290).  
(Encontrado: C, 66,5; H, 7,35;  $C_{28}H_{37}FO_7$  necesita C,  
66,65; H, 7,4%).

#### Ejemplo 7

9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa,21-di-isobu-  
tiriloxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.  
(17,21-di-isobutirato de betametasona).

300811



Se trató el 17-isobutirato de betametasona (500 mg) con cloruro de isobutirilo (0,135 ml) y se aisló el producto como en el Ejemplo 4. La filtración del producto crudo a través de silicato de magnesio (30 g) en benceno-cloroformo (9:1) y la cristalización en benceno-petróleo produjo el 17,21-di-isobutirato de betametasona (414 mg), p. f. 121-124°,  $\int d \int_D + 67,2$  (c 0,9 dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238-239 m $\mu$  ( $\Sigma$  15.650). (Encontrado: C, 67,5; H, 7,65;  $C_{30}H_{41}FO_7$  necesita C, 67,65; H, 7,8 %).

Ejemplo 8

9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa, 21-dipropioniloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. (17,21-dipropionato de betametasona).

Se trató 17-propionato de betametasona (812 mg) en piridina (10 ml) con cloruro de propionilo (0,21 ml) a 0°C durante 1 hora. La dilución con agua y la acidificación con ácido clorhídrico diluido dieron el diéster crudo. La recristalización en acetona - éter de petróleo produjo el 17,21-dipropionato de betametasona (649 mg), p.f. 117°C (descomp.),  $\int d \int_D + 62,2^\circ$  (c 0,96 dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238-239 m $\mu$  ( $\Sigma$  15.100). (Encontrado: C, 66,4; H, 7,4%.  $C_{28}H_{37}FO_7$  necesita C, 66,65; H, 7,4 %).

Ejemplo 9

21-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona. (17-propionato-21-acetato de betametasona).

Se trató el 17-propionato de betametasona (902



mg) en piridina (10 ml) con anhídrido acético (0,25 ml) como en el Ejemplo 8 durante 18 horas. La cristalización del producto crudo en éter produjo el 17-propionato-21-acetato de betametasona (474 mg), p.f. 134°C (descomp.),

5  $[\alpha]_D^{25} + 64,1^\circ$  (c 0,92 dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238 m $\mu$  ( $\epsilon$  15.750). (Encontrado: C, 66,1; H, 7,3.  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FO}_7$  necesita C, 66,1; H, 7,2 %).

Ejemplo 10

10 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-21-formiloxi-11beta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. (17-acetato-21-formiato de betametasona).

17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta, 21-dihidroxi -beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (500 mg) en ácido fórmico (98-100%; 2 ml) conteniendo ácido p-toluensulfónico (50 mg) se dejó en reposo a temperatura ambiente. Después de cinco horas la solución se vertió en agua helada (100 ml), se eliminó el sólido precipitado por filtración, se lavó con solución de bicarbonato sódico diluido y agua, se secó y se recristalizó en éter - éter de petróleo para producir el 17-acetato-21-formiato de betametasona (333 mg), p.f. 225°C,  $[\alpha]_D^{25} + 62,5^\circ$  (c 1,0 dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  237-240 m $\mu$  ( $\epsilon$  14.750). (Encontrado: C, 64,9; H, 6,8.  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FO}_7$  necesita C, 64,9; H, 6,8%).

25 Ejemplo 11

17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-21-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (17-acetato-21-propionato de betametasona).

30 Se disolvió 17alfa-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta,



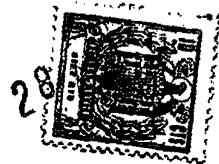
21-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (500 mg) en piridina seca (10 ml) a 0°C y se trató con cloruro de propionilo (0,15 ml). Después de 1 hora se diluyó la mezcla con agua helada y el sólido precipitado se eliminó por filtración, se disolvió en éter y se filtró la solución a través de alúmina (20 g). La cristalización del material eluido en éter-acetona-éter de petróleo y luego éter-éter de petróleo dieron el 17-acetato-21-propionato de betametasona (160 mg), p.f. 122°C (descomp.),  $[\alpha]_D + 65,5^\circ$  (c 1,0 dioxano),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  236-240 m $\mu$  ( $\epsilon$  14.600) (Encontrado: C, 66,4; H, 7,65.  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FO}_7$  requiere C, 66,1; H, 7,2 %).

#### Ejemplo 12

15 21-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (17-propionato-21-butirato de betametasona).

9alfa-fluoro-11beta-21-dihidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (517 mg) en piridina seca (10 ml) se enfrió a 0°C y se trató con anhídrido butírico (0,24 ml). Después de 2 días se diluyó la solución con agua, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se eliminó por filtración el material blanco cristalino. La recristalización en éter dio el 17-propionato-21-butirato de betametasona (439 mg), p.f. 161-163° (descomp.),  $[\alpha]_D + 67,5^\circ$  (c 0,95 dioxano),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  238-239 m $\mu$  ( $\epsilon$  15.900). (Encontrado: C, 67,45; H, 7,9. El  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FO}_7$  requiere C, 67,2; H, 7,6 %).

300811



Ejemplo 13

9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-21-isobutiriloxi-  
16beta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-die-  
no-3,20-diona. (17-propionato-21-isobutirato de  
betametasona).

Se trató 9alfa-fluoro-11beta,21-dihidroxi-16be-  
ta-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona  
(364 mg) en piridina seca (5 ml) con cloruro de isobutiri-  
lo (0,12 ml) durante 1 hora a 0°C y se operó de la forma  
descrita en el Ejemplo 12. La cristalización en éter dio  
17-propionato-21-isobutirato de betametasona (216 mg), p.  
f. 153°C (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} + 66,0^{\circ}$  (c 1,0 dioxano),  
 $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  236-239 m $\mu$  ( $\epsilon$  15.750). (Encontrado: C, 67,3;  
H, 7,8. El C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>FO<sub>7</sub> requiere C, 67,2; H, 7,6 %).

Ejemplo 14

9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-  
-propioniloxi-21-valeriloxipregna-1,4-dieno-  
3,20-diona (17-propionato-21-valerato de betame-  
tasona).

Se trató 9alfa-fluoro-11beta,21-dihidroxi-16be-  
ta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona  
(328 mg) en piridina (5 ml) con cloruro de valerilo (0,12  
ml) durante 1 hora a 0°C y se operó como se describió en  
el Ejemplo 12. El producto crudo se filtró a través de si-  
licato magnésico (10 g) en acetato de etilo - benceno  
(1:9) y el material eluido se recrystalizó dos veces en  
éter - éter de petróleo para obtener el 17-propionato-21-  
valerato de betametasona, p.f. 112-113°C (descomp.),

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  238-240 m $\mu$  ( $\epsilon$  16.400). (Encontrado: C, 67,7;



H, 7,9. El  $C_{30}H_{41}FO_4$  requiere C, 67,7; H, 7,8 %).

Ejemplo 15

9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-21-pi-  
valiloxi-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-  
3,20-diona (17-propionato-21-pivalato de beta-  
tametasona).

Se trató 9alfa-fluoro-11beta-21-dihidroxi-16be-  
ta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona ( 990 mg) en piridina seca (10 ml) con cloruro de pivalilo (0,35 ml) durante una hora a 0°C y se operó como se describió en el Ejemplo 12. La recristalización del producto crudo del benceno dio el 17-propionato-21-pivalato de betametasona (800 mg), p.f. 214-215°C (descomp.)  $\angle \alpha \int_D$  + 64,1° (c 0,91 dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  239 m $\mu$  (  $\xi$  15,250). (Encontrado: C, 67,5; H, 7,55. El  $C_{30}H_{41}FO_7$  requiere C, 67,7; H, 7,8%).

Ejemplo 16.

21-acetoxi-17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-  
ta-hidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-  
diona (17-butirato-21-acetato de betametasona).

Se trató 17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta, 21-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (700 mg) en piridina seca (10 ml) con cloruro de acetilo (0,14 ml) durante 1 hora a 0°C y se operó como se describió en el Ejemplo 12. La cristalización del producto crudo en éter - éter de petróleo dio el 17-butirato 21-acetato de betametasona (420 mg), p.f. 168°C,  $\angle \alpha \int_D$  + 71° (c 1,1, dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  237-239 m $\mu$  (  $\xi$  15.250) (Encontrado:



C, 66,8; H, 7,4. El  $C_{28}H_{37}FO_7$  requiere C, 66,65; H, 7,4%).

Ejemplo 17

5

17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-21-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (17-butirato-21-propionato de betametasona).

10

Se trató 17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta, 21-dihidroxi-16beta-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (700 mg) en piridina seca (10 ml) con cloruro de propionilo (0,17 ml) a 0°C durante 1,5 horas y se operó como se describió en el Ejemplo 12. El producto crudo se disolvió en benceno y la solución se filtró a través de alúmina (25 g). El material eluido se recrystalizó en éter-éter de petróleo para dar el 17-butirato-21-propionato de beta metasona, p.f. 145°C,  $[\alpha]_D^{25} + 68,5^\circ$  (c 0,98, dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238 m $\mu$  ( $\epsilon$  15.700) (Encontrado: C, 67,2; H, 7,5. El  $C_{29}H_{39}FO_7$  requiere C, 67,1; H, 7,6%).

15

Ejemplo 18

20

17alfa-21-dibutiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (17,21-dibutirato de betametasona).

25

Se trató 17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta, 21-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (700 mg) en piridina seca (10 ml) con anhídrido butírico (0,32 ml) y se mantuvo la solución durante 5 horas a temperatura ambiente y después durante la noche a 0°C. La mezcla se diluyó con agua helada y el sólido que se separó se recogió y se cromatografió sobre alúmina (25 g). La recrista-

30



lización del material eluido en éter-éter de petróleo dio el 17,20-dibutirato de betametasona, p.f. 125°C,  $[\alpha]_D + 64^\circ$  (c 1,0, dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238 m $\mu$  ( $\epsilon$  15.900) (Encontrado: C, 67,3; H, 7,5. El C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>FO<sub>7</sub> requiere C, 67,7; H, 7,8 %).

Ejemplo 19

17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-16beta-metil-21-valeriloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (17-butirato-21-valerato de betametasona).

Se trató 17alfa-butiriloxi-9alfa-fluoro-11beta, 21-dihidroxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (700 mg) en piridina seca (10 ml) con cloruro de valerilo (0,23 ml) a 0°C durante 40 minutos y se operó como se describió en el Ejemplo 12. El producto se cristalizó en éter-éter de petróleo para obtener el 17-butirato-21-valerato de betametasona, p.f. 106-107°C,  $[\alpha]_D + 62^\circ$  (c 0,8, dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  237-238 m $\mu$  ( $\epsilon$  15.600) (Encontrado: C, 68,2; H, 7,9. El C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>FO<sub>7</sub> requiere C, 68,1; H, 7,9%).

EJEMPLO 20

21-acetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa-isobutiriloxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (17-isobutirato-21-acetato de betametasona).

9alfa-fluoro-11beta, 21-dihidroxi-17alfa-isobutiriloxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (1 g) en piridina seca (12 ml) conteniendo cloruro de acetilo (0,3



ml) se mantuvo a 0°C durante 5 horas y después se operó como se describió en el Ejemplo 12. La cristalización en éter-éter de petróleo a -80°C dio el 17-isobutirato-21-acetato de betametasona (929 mg), p.f. 131°C (descomp.),  $\alpha_D^{20} + 56,6^\circ$  (c 1,0, dioxano),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  238-239 m $\mu$  ( $\epsilon$  14.900) (Encontrado: C, 66,5; H, 7,7. El  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FO}_7$  requiere C, 66,65; H, 7,4%).

#### Ejemplo 21

10 9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa-isobutirilo-  
xi-16beta-metil-21-propioniloxipregna-1,4-dieno  
-3,20-diona (17-isobutirato-21-propionato de  
betametasona).

El 9alfa-fluoro-11beta,21-dihidroxi-17alfa-iso-  
15 butiriloxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (1 g)  
en piridina seca (12 ml) conteniendo cloruro de propioni-  
lo (0,24 ml) se mantuvo a 0°C durante 1 hora. El sólido  
que se precipitó por adición de agua se recristalizó en  
éter-éter de petróleo a -80°C para obtener el 17-isobuti-  
20 rato-21-propionato de betametasona (663 mg), p.f. 93°C  
(descomp.),  $\alpha_D^{20} + 61,5^\circ$  (c 1,0, dioxano),  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$   
237-238 m $\mu$  ( $\epsilon$  15,600) (Encontrado: C, 67,0; H, 7,3.  
El  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FO}_7$  requiere C, 67,1; H, 7,6%).

#### Ejemplo 22.

25

9alfa-fluoro-11beta-hidroxi-17alfa-isobutirilo-  
xi-16beta-metil-21-valeriloxipregna-1,4-dieno-3,  
20-diona (17-isobutirato-21-valerato de betameta-  
sona).

30

9alfa-fluoro-11beta-21-dihidroxi-17alfa-isobuti

300811



riloxi-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (1 g) en piridina seca (12 ml) conteniendo cloruro de valerilo (0,34 ml) se mantuvo durante 30 minutos a 0°C y después se diluyó con agua. El precipitado sólido se cristalizó en éter-éter de petróleo a -80°C para obtener el 17-isobutirato-21-valerato de betametasona (935 mg), p.f. 98°C (descomp.),  $[\alpha]_D^{25} + 68,5^\circ$  (c 1,0 dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 238-239 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon 15.600$ ) (Encontrado: C, 68,1; H, 7,8. El  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{FO}_7$  requiere C, 68,1; H, 7,9%).

Ejemplo 23

21-acetoxi-9alfa-cloro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

9alfa-cloro-11beta-21-dihidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (400 mg) en piridina seca (1,6 ml) conteniendo anhídrido acético (1,6 ml) se mantuvo a la temperatura ambiente durante 50 minutos y la solución se diluyó entonces con agua. La recristalización del material precipitado de la acetona-éter de petróleo dio el 21-acetoxi-9alfa-cloro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (290 mg), p.f. 217-219°C; después de sinterizado previo,  $[\alpha]_D^{25} + 94^\circ$  (c 0,96,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 238-239 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon 15.100$ ) (Encontrado: C, 63,75; H, 7,1; Cl, 7,0. El  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClO}_7$  requiere C, 63,95; H, 7,0; Cl, 7,0%).

Ejemplo 24

9alfa-cloro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa-21-dipropioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona



9alfa-cloro-11beta-21-dihidroxi-16beta-metil-17  
 alfa-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (1,4 g) en  
 piridina seca (17 ml) conteniendo cloruro de propiónilo  
 (0,5 ml) se mantuvo a 0°C durante 1 hora y después a tem-  
 5 peratura ambiente durante 30 minutos. La dilución con agua  
 dio un sólido que, al cristalizar en acetona-éter a -80°C,  
 dio 9alfa-cloro-11beta-hidroxi-16beta-metil-17alfa,21-di-  
 propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (1,2 g), p.f.  
 117-120°C (descomp.),  $[d]_D^{20} + 98,0^{\circ}$  (c 1,0 dioxano),  
 10  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238 m $\mu$  ( $\epsilon$  15.990) (Encontrado: C, 64,8; H, 7,0;  
 Cl, 6,75. El  $C_{28}H_{37}ClO_7$  requiere C, 64,55; H, 7,15; Cl,  
 6,8 %).

Ejemplo 25

15 17alfa,21-diacetoxi-9alfa-fluoro-11beta-hidroxi  
-16beta-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. (17,  
21-diacetato de betametasona)

Se preparó una suspensión de 21-acetato de beta  
 metasona (780 mg) en benceno (200 ml) y se añadió anhídri-  
 20 do acético (24 ml) conteniendo ácido perclórico (60%;  
 0,024 ml). Se agitó la solución a la temperatura ambiente  
 durante 55 minutos, siguiéndose la reacción por cromato-  
 grafía de capa-delgada. Se lavó la solución con solución  
 de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a se-  
 25 quedad. La espuma residual se disolvió en benceno y se  
 cromatografió sobre alúmina neutra (Grado III). La elución  
 con benceno y benceno/éter dieron, primero, 11,17,21-tria-  
 cetato de betametasona y después una fracción que resultó  
 ser, por cromatografía de capa-delgada, una mezcla de  
 30 11,21-diacetato de betametasona y 17,21-diacetato de beta



metasona.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 11 de Junio de 1.963, bajo el número 23.223/63; 28 de Enero de 1.964, número 3623/64 provisional y 1 de Junio de 1.964 completa cognada, se acogen a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

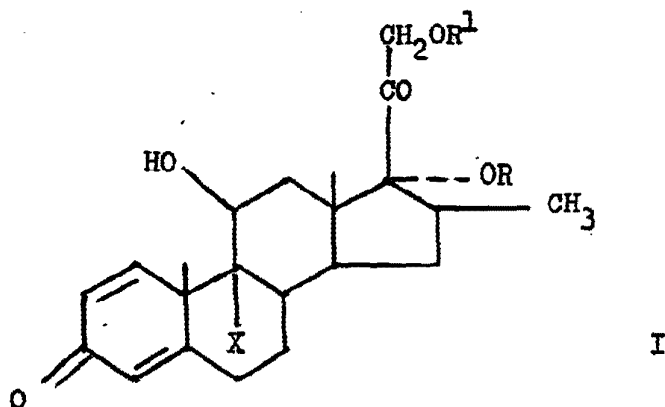
### N O T A

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

15

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos esteroides de la fórmula general

20



25

en donde X es halógeno, R es un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y R<sup>1</sup> es un grupo alcanoilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, siendo el nú

30



mero total de átomos de carbono en los grupos R y R<sup>1</sup> conjuntamente no mayor de 9, en el que un correspondiente 17 alfa, 21-diol, un compuesto 17alfa-hidroxi-21-aciloxi o un compuesto 17alfa-aciloxi-21-hidroxi es sometido a acilación con un agente acilante apropiado.

2.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que el agente acilante es un anhídrido de ácido.

3.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que el agente acilante es un cloruro ácido.

4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 3 en el que el material de partida es un 17alfa, 21-diol o un compuesto 17alfa-hidroxi-21-aciloxi y la reacción es efectuada en presencia de un catalizador ácido fuerte.

5.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 4 en el que el catalizador es ácido p-toluenosulfónico o ácido perclórico.

6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos 4 ó 5 en el que la reacción es efectuada en presencia de un disolvente no polar.

7.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 5 ó 6 en el que el material de partida es un compuesto 17alfa-aciloxi-21-hidroxi y la reacción es efectuada bajo condiciones básicas.

8.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 7 en el que la reacción es efectuada en presencia de una base orgánica terciaria.

9.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 8 en el que la base orgánica terciaria es piridina, quinolina, N-metilpiperidina, N-metil morfolino o dimetilanelina.

300814



10.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos 7 a 9 en el que la reacción es efectuada en presencia de un disolvente que puede ser un exceso de una base orgánica terciaria.

5

11.- Un procedimiento para la preparación de compuestos esteroideos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10

Esta Memoria consta de veintidós hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

28 AG. 3

P. A.

Alfonso G. G. G.  
P. A.

300811