

P.- 27.002

- 4 AGO. 1964

15 - 74 - 741  
"Cortisone 163/8(S) A"



300814  
300814

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 10 de junio de 1964, con el núm. 300.814

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS  
ESTEROIDES"

---

Este invento está relacionado con nuevos compuestos  
esteroides que tienen alta acción antiinflamatoria en ad-  
ministración tópica.

5      Un uso importante de compuestos anti-inflamatorios  
es su empleo en preparaciones tópicas para el tratamiento  
local de inflamaciones y mucha investigación ha sido di-  
rigida a encontrar compuestos que tengan buena acción  
local en administración tópica.

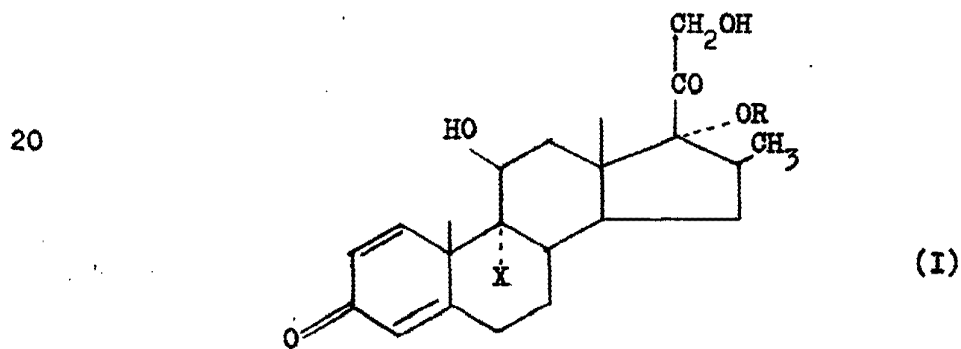
10      Es un objeto del invento crear nuevos compuestos es-  
teroides que tienen particularmente alta acción anti-



inflamatoria en aplicación t6pica. Es un ulterior objeto del invento crear composiciones para aplicaci6n t6pica que tienen alta acci6n anti-inflamatoria.

5 Hemos encontrado que ciertos nuevos 17 $\alpha$ -mono6steres descritos a continuaci6n, producen en general acci6n anti-inflamatoria considerablemente aumentada despu6s de aplicaci6n t6pica cuando se comparan con otros compuestos muy an6logos y/o los correspondientes compuestos originales 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi. Se ha hallado, en efecto, que estos  
10 nuevos mono6steres poseen acci6n anti-inflamatoria en aplicaci6n t6pica que excede la de los mejores compuestos propuestos hasta ahora especialmente para usos t6picos (a juzgar por ejemplo por el ensayo de parche de McKenzie y otros Arch. Derm., 1962, 86, 608).

15 De acuerdo con el presente invento, por consiguiente, se crean compuestos representados por la f6rmula general:



25 en donde X es hal6geno, especialmente fl6ur y R es un grupo alcancilo que contiene de 2 a 6 6tomos de carbono. Tambi6n de acuerdo con el presente invento se crea una composici6n farmac6utica para uso en el tratamiento t6-  
30 pico de inflamaci6n que comprende un compuesto de f6rmu-

- 4 AGO.



la (I) donde R y X tienen los significados establecidos anteriormente, junto con un vehículo tópico para dicho esteroide.

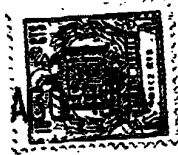
5 Los compuestos de acuerdo con este invento tienen alta acción anti-inflamatoria en administración tópica unida a baja acción mineralo-corticoide, así como baja actividad glucocorticoide, cuando se administran sistémicamente. De esta manera, los compuestos tienen la alta acción anti-inflamatoria deseada en administración  
10 tópica, con poco riesgo de perturbar el equilibrio mineral y otra acción sistémica cuando el compuesto es absorbido.

15 El término "alcanohilo" se usa aquí en su sentido amplio para incluir grupos alcanohilos y grupos cicloalcanohilos con cadenas lineales y ramificadas.

El grupo R puede ser por ejemplo un grupo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo o ciclopentanocarbonilo y X es preferentemente flúor. Se prefieren compuestos en los que el grupo R contiene no más de cinco átomos de carbono, siendo un compuesto de particular  
20 interés el betametasona 17-valerato, cuya actividad anti-inflamatoria (a juzgar por el ensayo de parche y por prueba clínica) es muy destacada.

El esteroide activo puede ser formulado en una preparación apropiada para administración tópica de manera  
25 convencional, con la ayuda de uno o más vehículos o excipientes. Ejemplos de tipo de preparación incluyen pomadas, lociones, cremas, polvos, pulverizados, gotas (por ejemplo gotas para los oídos y gotas para los ojos),  
30 supositorios o enemas de retención (por ejemplo para el

300814



tratamiento de inflamaciones del recto o colon) y tabletas de mascar o chupar o grajeas (por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas) y aerosoles. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes apropiados espesantes y/o gelificantes. Tales bases pueden así, por ejemplo, incluir agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como el aceite de cacahuete o el aceite de ricino. Los agentes espesantes que pueden emplearse de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárfilico, glicoles polietilénicos, grasa de lana, lanolina hidrogenada, cera de abejas, etc.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa e incluyen en general también uno o más de los siguientes agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes, perfumes y similares.

Los polvos pueden formarse con la ayuda de algún polvo base apropiado, por ejemplo, talco, lactosa, almidón, etc. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también comprenda uno o más agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes solubilizantes, etc.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento, pueden incluir también uno o más agentes conservadores o bacteriostáticos, por ejemplo, metil hidroxibenzoato, propil hidroxibenzoato

3 00814



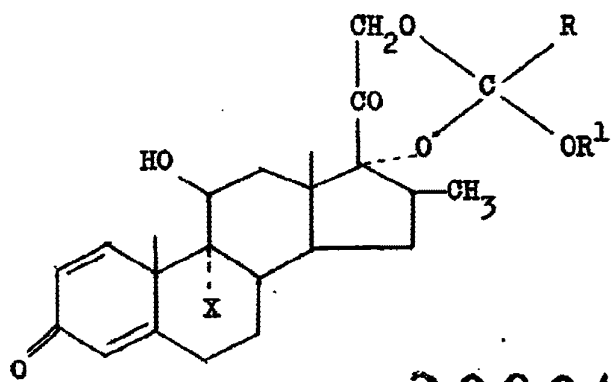
cloruros de benzalconio, etc.

Las composiciones de acuerdo con el invento pueden contener también otros ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, particularmente antibióticos.

5 La proporción de esteroide activo en las composiciones de acuerdo con el invento, depende del tipo preciso de fórmula a preparar, pero generalmente estará dentro del intervalo de 0,0001 % a 5 % en peso. Generalmente, sin embargo, para la mayoría de los tipos de preparaciones, se usa ventajosamente la proporción en el intervalo de 0,001 a 0,5 % y preferentemente 0,01 a 0,25 %.

10 Los nuevos 17 $\alpha$ -monoésteres de acuerdo con el invento pueden prepararse por cualquier método conveniente. Tales métodos incluyen en principio hidrólisis de un 17,21-ortoéster o 17,21-diéster correspondiente. En un tal método, el correspondiente 17,21-ortoéster (cuya preparación se describe en nuestra solicitud de patente Nº 162/166) se somete a hidrólisis, preferentemente en condiciones suaves para evitar cualquier riesgo de que el 17 $\alpha$ -monoéster resultante se transforme en el isómero 21-monoéster. Los ortoésteres antes mencionados son compuestos de fórmula

25



30

300814



en la cual R es un grupo alcohol que contiene 1-5 átomos de carbono y R<sup>1</sup> es por ejemplo un grupo metilo o etilo.

La hidrólisis de los ortoésteres se lleva a cabo preferentemente en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, un ácido alcanoico inferior, por ejemplo, ácido acético o propiónico, o un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La concentración de ácido empleada varía según su fuerza y los esterres que se van a producir. En el caso de ácidos débiles, el medio de reacción puede consistir esencialmente en el ácido, mientras que para ácidos fuertes y compuestos fácilmente hidrolizables, una traza de ácido puede ser suficiente. La reacción puede realizarse en presencia de agua y un medio disolvente polar con o sin calefacción, de acuerdo con las condiciones necesarias para un compuesto dado. Los disolventes que pueden ser empleados incluyen ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano. Cuando se emplean ácidos débiles, por ejemplo ácido acético o ácido propiónico para la hidrólisis, éstos pueden servir también como el medio disolvente. La presencia de algo de agua es necesaria, pero ésta puede ser solamente necesario que esté presente en cantidades de trazas.

La reacción se sigue fácilmente por cromatografía de capa fina o de papel de muestras de la mezcla reaccionante mientras la reacción progresa.

Los 17 $\alpha$ -monoésteres pueden prepararse también por la hidrólisis de 17 $\alpha$ ,21-diesteres, siendo este método de preparación en general más apropiado para la producción de esterres que tienen radicales acilo mayores que

160814



los de radicales acilo más pequeños.

Esta reacción se realiza preferentemente en condiciones ácidas, por ejemplo usando un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido perclórico en un disolvente polar, por ejemplo un alcohol inferior tal como metanol o etanol.

Los 17,21-diesteres usados como material de partida en el proceso pueden tener grupos alcanohilos, arilos o aralcanohilos en la posición 21, pero es preferible un grupo alcanohilo que contenga 2-5 átomos de carbono. Estos diesteres se pueden preparar por cualquier método conveniente, por ejemplo por los métodos descritos en nuestra solicitud de patente N° (Co 163/168/B).

Para la mejor comprensión del invento se dan los siguientes ejemplos solo como ilustración:

Ejemplo 1

17 $\alpha$ -Acetoxi-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona 17-acetato)

Se disuelve 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ , 21-(1'-etoxi-1'-metilmetilendioxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona (2 gr.) en ácido acético (22 ml.) y se añade agua (2 ml.). Después que la solución ha permanecido durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió agua y se recogió el sólido cristalino. Dos cristalizaciones en acetona-éter de petróleo produjeron betametasona 17-acetato (1,49 gr.), punto de fusión 240-241° C (descomposición),  $[\alpha]_D^{20} + 85,6^\circ$  (c 1,26, dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 239 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon$  15.910). (Encontrado: C, 66,7; H, 7,3.  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FO}_6$  requiere C, 66,3; H, 7,2 %).



Ejemplo 2

9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -propio-  
niloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona  
17-propionato)

5 Una solución de 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-  
17 $\alpha$ ,21-(1'-etil-1'-etoximetilendioxi)pregna-1,4-dieno-  
3,20-diona (538 mg) en ácido acético (20 ml.) que con-  
tiene dos gotas de agua, se dejó reposar a temperatura  
ambiente durante 5 horas. La dilución de la mezcla con  
10 agua da un sólido blanco (457 mg.) el cual, después de  
filtrado y secado se recristalizó en acetona para obte-  
ner 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -propio-  
niloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (361 mg), p.f. 230-  
235 $^{\circ}$  C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 82,0 $^{\circ}$  (c, 1,0, dioxano)  $\lambda$  <sup>EtOH</sup> max. 238 m $\mu$   
15 ( $\xi$  15.400). (Encontrado: C, 66,8; H, 7,2; F, 4,1.  
C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FO<sub>6</sub> requiere C, 66,9; H, 7,4; F, 4,2 %).

Ejemplo 3

17 $\alpha$ -Butiriloxi-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -  
metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona  
20 17-butirato).

Una solución de 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-  
17 $\alpha$ ,21-(1'-propil-1'-metoximetilendioxi)pregna-1,4-  
dieno-3,20-diona (587 mg.) en ácido acético (5 ml.) que  
25 contiene agua (0,2 ml.) se dejó reposar a temperatura  
ambiente durante dos horas y luego se diluyó con agua  
helada. El material sólido blanco precipitado se separó  
por filtración, se secó y recristalizó en acetona-éter  
de petróleo para dar 17 $\alpha$ -butiriloxi-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-  
30 dihidroxi-16 $\beta$ -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (455



mg.) p.f. 195° .  $[\alpha]_D + 79^\circ$  (c, 1,0, dioxano),  $\lambda$  EtOH max.  
 238-239 m $\mu$ , ( $\epsilon$  16,050). (Encontrado: C, 67,4; H, 7,5;  
 F, 4,0 C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FO<sub>6</sub> requiere C, 67,5; H, 7,6; F, 4,1 % .

5 Ejemplo 4

9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$  -metil-17 $\alpha$ -valerilo-  
xi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona 17-  
valerato)

10 1) 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$  -metil-17 $\alpha$ , 21-  
 (1'-butil-1'-metoximetilendioxi)pregna-1,4-dieno-3,20-  
 diona (1 gr.) se disolvió en ácido acético (20 ml.) que  
 contiene unas cuantas gotas de agua y la mezcla se dejó  
 durante la noche a temperatura ambiente. Por dilución  
 de la solución con agua (100 ml.) se produjo un sólido  
 15 que se separó por filtración. El filtrado acuoso se ex-  
 trajo con éter, lavándose el extracto etéreo con solu-  
 ción diluida de carbonato sódico y agua, se secó sobre  
 sulfato magnésico y se evaporó para dar un sólido cris-  
 talino que se unió al sólido separado anteriormente. Por  
 20 recristalización en acetona-éter de petróleo se obtuvo  
 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$  -metil-17 $\alpha$  -valeriloxi-  
 preгна-1,4-dieno-3,20-diona (529 ml.) en forma de agujas  
 de p.f. 183-184° C,  $[\alpha]_D + 77^\circ$  (c, 1,0 dioxano)  $\lambda$  EtOH max.  
 239 m $\mu$   $\epsilon$  15.920 (Encontrado: C, 67,7; H, 7,8; F, 3,5.  
 25 C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FO<sub>6</sub> requiere C, 68,05; H, 7,8; F, 4,0 %).

2) Una suspensión de 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ , 21-trihidroxi-  
 16 $\beta$  -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (2 gr.) en benceno  
 secado con sodio (500 ml.) se destiló vigorosamente du-  
 rante unos pocos minutos, se añadieron ácido p-toluen-  
 sulfónico monohidratado (30 mg.) y ortovalerato de metilo  
 30



(5 ml.) y se continuó la destilación durante 10 minutos. La mezcla se hirvió a reflujo luego durante 1,5 horas, después de este tiempo se separa por filtración el alcohol betametasona sin reaccionar (400 mg.). La solución bencénica se trató con bicarbonato sódico sólido y unas 5 cuantas gotas de piridina, se filtró y se evaporó a sequedad a aproximadamente 50° C. El residuo, en éter, se filtró a través de alúmina básica grado III (20 gr.) para eliminar las trazas de alcohol betametasona sin reaccionar, se eliminó el éter al vacío y el residuo de betametasona 17,21-metil ortoalerato bruto se trató con 10 ácido acético (20 ml.) y unas cuantas gotas de agua y se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de ácido acético se vertió sobre agua (100 ml.) 15 y se extrajo con cloroformo. Los extractos cloroformicos se lavaron sucesivamente con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secaron y se evaporaron al vacío. La goma residual se trituró con éter y se aisló por filtración un sólido blanco cristalino (1,16 20 gr.). Por recristalización en éter (conteniendo una pequeña cantidad de acetona-éter de petróleo) dió 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$  -metil-17 $\alpha$  -valeriloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (871 mg.) en forma de agujas finas.

25

Ejemplo 5

9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-17 $\alpha$ -isobutiriloxi-16 $\beta$  -metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona 17-isobutirato)

30

Una solución de betametasona (1 gr.) en dioxano



(40 ml.) se trató con ácido p-toluen-sulfónico monohidrato (50 mg.) y ortoisobutirato de metilo (2,0 ml.) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre bicarbonato sódico diluido (400 ml.) y se aisló por filtración el ortoisobutirato de betametasona precipitado. Este material se trató con ácido acético (20 ml.) que contiene unas cuantas gotas de agua a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vertió sobre agua (400 ml.). Se filtró el material precipitado, se disolvió en éter y se secó sobre sulfato magnésico. El residuo separado después de la eliminación del éter se cristalizó dos veces en una mezcla de éter que contiene una pequeña cantidad de acetona y petróleo para dar beta-metasona 17-isobutirato (186 mg.) en forma de varillas, p.f. 248° C (desc.).

$[\alpha]_D + 79,7^\circ$  (c. 1,0 dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  237-239 m $\mu$   
 (ε 15.950), (Encontrado: C, 67,75; H, 7,4. C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FO<sub>6</sub> requiere C, 67,55; H, 7,65 %).

20 Ejemplo 6

9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-17 $\alpha$ -isovaleriloxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona 17-isovalerato)

Se trató betametasona (2,0 gr.) con ortoisovalerato de metilo (4,0 ml.) y el ortoisovalerato de betametasona intermedio se modifica con ácido acético acuoso como se describe en el Ejemplo 5 para producir betametasona 17-isovalerato (361 mg.) en forma de agujas, p.f. 220° C,  $[\alpha]_D + 76,0^\circ$  (c. 0,93 dioxano),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238-239 m $\mu$   
 (ε 15,680). (Encontrado: C, 68,3; H, 8,2. C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FO<sub>6</sub>)

30

300514



requiere C, 68,05; H, 7,8 %).

Ejemplo 7

5 9 $\alpha$ -Fluor-17 $\alpha$ -hexanoiloxi-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -  
metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona 17-  
hexanoato).

10 Se agregó ortohexanoato de metilo (0,6 ml.) a una  
solución de betametasona (500 mg.) en dioxano (20 ml.)  
que contiene ácido p-toluen-sulfónico (5 mg.). Después  
de 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se vir-  
15 tió sobre una solución diluida de bicarbonato sódico,  
se filtró el sólido precipitado y se lavó a fondo con  
agua. Por recristalización en acetona-éter de petróleo  
se obtuvo betametasona 17,21-metil ortohexanoato (424  
mg.), p.f. 147-149 $^{\circ}$  C,  $[\alpha]_D + 68,1^{\circ}$  (c 0,93 dioxano),  
20  $\lambda$  EtOH max. 237-238 m $\mu$  ( $\epsilon$  16,340). (Encontrado: C, 68,75;  
H, 8,45. C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>FO<sub>6</sub> requiere C, 69,05; H, 8,2 %).

20 El ortoéster anterior (295 mg.) se disolvió en áci-  
do acético (5 ml.) que contiene agua (0,11 ml.) y se  
mantuvo la solución a temperatura ambiente durante 30  
minutos. Por dilución con agua y recristalización del  
sólido precipitado en acetona-éter de petróleo se obtu-  
vo betametasona 17-hexanoato (193 mg.), p.f. 166-169 $^{\circ}$ ,  
25  $[\alpha]_D + 69,2^{\circ}$  (c 0,9 dioxano)  $\lambda$  EtOH max. 236-239 m $\mu$  ( $\epsilon$   
16.000). (Encontrado: C, 68,25; H, 7,95. C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>FO<sub>6</sub>  
requiere C, 68,55; H, 8,0 %).

Ejemplo 8

30 17 $\alpha$ -Ciclopentanocarboniloxi-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-  
dihidroxi-16 $\beta$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona



(Betametasona 17-ciclopentanocarboxilato).

Se disolvió betametasona 17,21-metil ortociclopentanocarboxilato (400 mg.) en ácido acético (5 ml.) que contiene agua (0,1 ml.) y se dejó la solución a temperatura ambiente durante 25 minutos. Por dilución con agua y recristalización del sólido precipitado en acetona-éter de petróleo se obtuvo betametasona 17-ciclopentanocarboxilato (233 mg.), p.f. 227,5-229,5° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 72,3° (c 0,95 en Dioxano),  $\lambda$  <sup>EtOH</sup> max. 237-238 m $\mu$  (E 16.100).  
10 (Encontrado: C, 68,75; H, 7,7, C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>FO<sub>6</sub> requiere C, 68,85; H, 7,65 %).

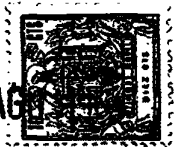
Ejemplo 9

9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -valeril-oxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona 17-valerato).

Betametasona alcohol (12,1 gr.) se suspendió con agitación en acetato de etilo (242 ml.). Se agregaron ácido p-toluen-sulfónico mono-hidratado (0,66 gr.) y ortovalerato de metilo (11 mol.). Se obtiene la completa disolución con ligera calefacción. Se trató luego la solución con ácido sulfúrico acuoso 2N (2,5 ml.) a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de lavado con solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml.) y agua (150 ml.). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida.

El betametasona 17-valerato bruto se disolvió por agitación a temperatura de reflujo en acetona (30 ml.); se agregó lentamente 80-100 éter de petróleo (100 ml.)

300814



antes de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después se recogió el producto por filtración, se lavó por desplazamiento con acetona al 10 % en petróleo (25 ml.) y se secó al vacío a 40° C obteniéndose un sólido cristalino blanco, 12,1 gr. (81,5 %), p.f. 180-182°,  $[\alpha]_D + 75,8^\circ$  (c, 1,0 en acetona).

Ejemplo 10

9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -valeriloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona 17-valerato).

Betametasona 17,21-ortovalerato preparado a partir de betametasona alcohol (200 gr.) se disolvió en acetona (1,0 l.), se agregó agua (300 ml.) seguida por ácido sulfúrico acuoso 2N (30 ml.) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó agua (1,0 l.) y se agitó la mezcla hasta que se produjo la cristalización al añadir más agua (5,0 l.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de recoger el producto por filtración y lavado con agua.

La torta húmeda se disolvió en acetona (1,5 l.) y se agitó con carbón vegetal (10 gr.) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el carbón vegetal por filtración a través de un lecho de kieselguhr y se lavó con acetona (50 ml.). Se agregó agua destilada (5,0 l.) lentamente al filtrado agitado. Se agitó la mezcla durante 30 minutos antes de recoger el producto por filtración, se lavó con agua destilada (1,5 l.) y se secó al vacío a 40° obteniéndose betametasona 17-valerato como un sólido cristalino blanquecino, 222 gr. (91,4 %),



p.f. 188-190,  $[\alpha]_D + 78,6^\circ$  (c, 1,0 en acetona).

Ejemplo 11

5 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -valeril-oxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (Betametasona 17-valerato).

Se disolvió 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ , 21-divaleryl-oxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (514 mg.) en metanol (30 ml.) y se añadió ácido perclórico acuoso (72 %; 2 ml.). Se dejó reposar la solución a temperatura ambiente durante 5 horas y se vertió luego en agua fría. La mezcla precipitada (415 mg.) de 17-mono- y 17,21-di-ester se recogió y cromatografió sobre alúmina (12 gr.). Por elución con acetato de etilo-benceno (1:9 y 1:3), después de cristalización en éter, se obtuvo 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ , 21 dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -valeriloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (111 mg.), p.f. 177-178 $^\circ$  C (descomp),  $[\alpha]_D + 76,4^\circ$  (c, 1,1 en dioxano).

20 Ejemplo 12

9 $\alpha$ -Cloro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona.

9 $\alpha$ -Cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ , 21-(1'-etoxi-1'-etilmetilendioxi)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (33 mg.) (disuelta) en acetona (35 ml.) se agitó y trató con agua (1 ml.) y ácido sulfúrico 2N (0,1 ml.). Después de 50 minutos se diluyó la solución con agua, se recogió el sólido precipitado y se recristalizó en acetona-éter de petróleo para producir 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona, p.f.

300814



196-198 $\mu$  C (descomp.),  $[\alpha]_D + 107,5^\circ$  (c, 0,78 en cloro-  
 formo),  $\lambda_{\text{max. EtOH}} 237-239 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon$  15.500) (Encontrado:  
 C, 64,2; H, 6,9; Cl, 7,7.  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClO}_6$  requiere C, 64,55;  
 H, 7,15; Cl, 7,6 %).

5

Esta solicitud que corresponde a la presentada en  
 Gran Bretaña, el día 11 de junio de 1963, bajo el núm.  
 23.223/63, el día 28 de enero de 1964, bajo el número  
 3623/64 prov. y el día 1 de junio de 1964 completa,  
 10 cognadas, se acoge a los beneficios del artículo 51 del  
 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

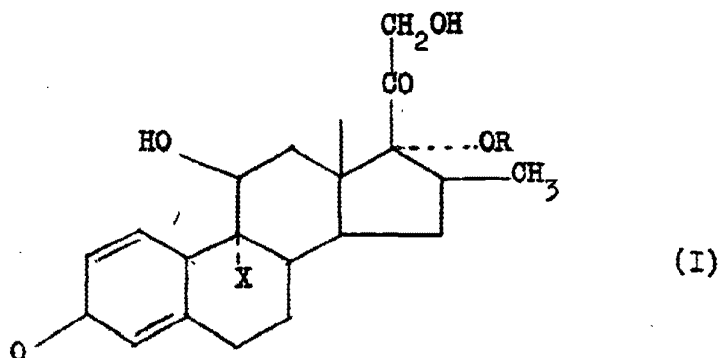
15

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-  
 guientes:

20

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

25



30

300814



en donde X es halógeno y R es un grupo alcanohilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, en el que un 17 alfa, 21-ortoester o un 17 alfa, 21-diester correspondiente es sometido a hidrólisis.

- 5            2.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1 en el que la hidrólisis es efectuada en presencia de agua y un medio disolvente polar.
- 3.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1 ó 2 en el que la hidrólisis es efectuada en presencia de un catalizador ácido.
- 10           4.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 3 en el que el material de partida es un ortoester y el catalizador ácido es un ácido alcanico inferior o un ácido mineral fuerte.
- 15           5.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 4 en el que el catalizador ácido es ácido acético, ácido propiónico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
- 6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 3 en el que el material de partida es un 17 alfa, 21-diester y el catalizador ácido es un ácido mineral fuerte.
- 20           7.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 6 en el que el catalizador ácido es ácido perclórico o ácido clorhídrico.
- 25           8.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes en el que X es fluor.
- 9.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de los puntos precedentes en el que R es un grupo acetilo, propionilo, butirilo o valerilo.
- 30           10.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera

3008 A 4



de los puntos 1 a 8 en el que R es un grupo isobutirilo, isovalerilo o ciclopentanocarbonilo.

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

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

Esta Memoria consta de diez y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 4 AGO. 1964

P.A.

Alberio de Elzaburo  
Por Poderes

300814

M. Ch