

307266

20 APR 1965

P.- 28.203

nº 924 E



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 18 de Diciembre de 1.964, con el núm. 307.266

en

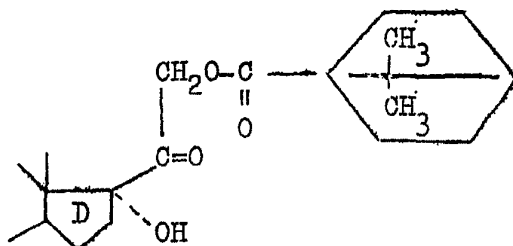
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 21-APOCANFAN-1-CARBOXILATOS DE ESTEROIDES"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos esteres en 21 de derivados cortisonicos y, más particularmente los apocanfán-1-carboxilatos de esteroides, que responden a la fórmula general:



10

25-III-65.



presentando el resto de la molécula de esteroide una estructura cortisonica cualquiera que puede llevar en particular sustituyentes o combinaciones de sustituyentes fijados al núcleo, en posición 1 a 16, y particularmente grupos hidroxilo libres o sustituidos en 4, 11 ó 16, cetonas en 3 u 11, átomos de halogeno en 4, 6 ó 9, grupos alcoholico inferiores en 6 ó en 16, dobles enlaces en 1, o en 1, 4, o en 1, 4, 6.

Estos nuevos esteres se caracterizan por un efecto antiinflamatorio particularmente favorable que permite espaciar los intervalos de su administración.

El procedimiento objeto del invento está caracterizado esencialmente por que se transforma el ácido apocanfán-1-carboxílico en un derivado funcional, tal como por ejemplo el cloruro de ácido, y se hace reaccionar a éste sobre el derivado cortisonico escogido, en presencia de una base terciaria, tal como piridina, dimetilaminina, trietilaminina, etc. en presencia o ausencia de un disolvente orgánico.

Los ejemplos siguientes harán comprender mejor el invento. En estos ejemplos, la aplicación del procedimiento del invento está ilustrada por la preparación del apocanfán-1-carboxilato de prednisolona; sin embargo el invento no está limitado a estos ejemplos. Partiendo de otros derivados esteroides tales como la cortisona, la hidrocortisona, la 9 alfa-fluoro hidrocortisona, la prednisona, la 9 alfa-fluoro prednisona, la 9 alfa-fluoro prednisolona, la dexametasona, la betametasona, la parametasona, la 6 alfa-metil prednisolona y la 9 alfa-fluoro 16 alfa-hidroxi prednisolona, se obtienen, siguiendo

29-I-65.



196

los modos operatorios descritos, los apocanfan-l-carboxi-  
latos correspondientes.

Ejemplo 1: Preparación del apocanfan-l-carboxi-  
lato de prednisolona

5           Etapa A : Preparación del cloruro de ácido apo-  
canfan-l-carboxilico

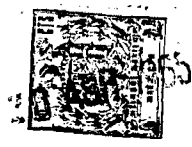
Se mezclan 2 g. de ácido apocanfan-l-carboxilico  
y 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo, se dejan en contacto duran  
te 16 horas a la temperatura ambiente, se expulsa el exce  
10 so de cloruro de tionilo por calentamiento en baño de acei  
te bajo vacío, se vuelve a tomar el residuo en benceno y  
después se evapora a sequedad. Se obtiene el cloruro del  
ácido apocanfan-l-carboxilico bajo forma de un residuo  
amarillo que se utiliza en esta forma en la etapa siguien  
15 te.

El reactivo de partida, el ácido apocanfan-l-  
carboxilico, se puede obtener según el método descrito  
por Bartlett, J.A.C.S., 61 (1939) 3.184.

20           Etapa B: Preparación del apocanfan-l-carboxila-  
to de prednisolona

Al cloruro del ácido apocanfan-l-carboxilico, ob  
tenido en la etapa precedente, se añade lentamente una so  
lución de 3 g. de prednisolona en 10 cm<sup>3</sup> de piridina, agi  
tando, y se mantiene a la temperatura ambiente durante 4  
25 horas. La mezcla de reacción es vertida en una mezcla de  
10 cm<sup>3</sup> de ácido clorhidrico en 100 cm<sup>3</sup> de mezcla agua +  
hielo, se filtra con succión el precipitado, después se  
lava con agua, con ácido clorhidrico normal, con agua,  
con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con  
30 agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca

29-I-65.



bajo vacío a 60°C; se purifica por recristalización en etanol y se seca; se recogen así 2,8 g. de apocanfán-1-carboxilato de prednisolona bajo forma de un producto sólido, incoloro, soluble en acetona y en cloroformo, poco soluble en alcohol y benceno, insoluble en agua, ácidos diluídos acuosos y eter, que funde a 260 ± 1°C; su poder rotatorio es:

$$[\alpha]_D^{20} = + 105,5 \pm 2^\circ \quad (c = 0,5\%, \text{ dioxano}).$$

Análisis : C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> = 510,65

10 Calculado : C% 72,91 H% 8,29

Encontrado : 73,0 8,2

Este producto no está descrito en la bibliografía.

15 Ejemplo 2:

Se prepara el cloruro del ácido apocanfán-1-carboxílico, como en el ejemplo 1, mezclando 1,7 g. de ácido apocanfán-1-carboxílico con 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo.

Se disuelve aquel en 36 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro, se añaden 3,6 g. de prednisolona y 7,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina conservada sobre potasa. La reacción es exotérmica y se obtiene rápidamente una solución limpida. Se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. Se lava la solución cloroformica con ácido clorhídrico diluído. Se seca y evapora bajo vacío. Se recristaliza el residuo en etanol, y se obtiene así el apocanfán-1-carboxilato de prednisolona, idéntico al obtenido en el ejemplo 1.

Ejemplo 3:

30 Se prepara el cloruro del ácido apocanfán-1-car

29-I-65.

307266



boxílico como en el ejemplo 1, mezclando 0,95 g. de ácido apocanfán-1-carboxílico con 6 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo.

5 Se disuelve aquel en 2 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro, y se añade esta solución gota a gota a una suspensión de 2 g. de prednisolona en 5 cm<sup>3</sup> de dimetil-anilina, manteniendo la temperatura interior cerca de 5°C. Hay disolución y precipitación de clorhidrato de dimetil-anilina. Se agita todavía durante 10 minutos a 10°C, y después durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se vierte  
10 en un exceso de ácido clorhídrico diluido. El producto buscado precipita. Se filtra y se trata como en el ejemplo 1.

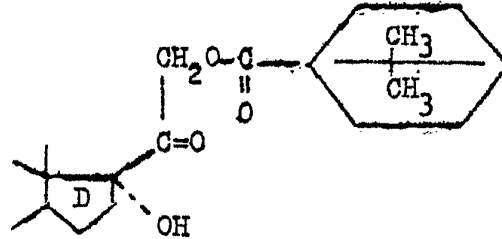
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 11 de Marzo de 1.964, bajo el número P.V. 966.962, se acoge a los beneficios del artículo  
15 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20 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:  
25

1.- Un procedimiento de preparación de 21-apocanfán-1-carboxilatos de esteroides, que responden a la fórmula general

5



10

15

20

y especialmente: a) el apocanfán-1-carboxilato de prednisona, b) el apocanfán-1-carboxilato de cortisona, c) el apocanfán-1-carboxilato de hidrocortisona, d) el apocanfán-1-carboxilato de 9alfa-fluoro hidrocortisona, e) el apocanfán-1-carboxilato de prednisona, f) el apocanfán-1-carboxilato de 9alfa-fluoro prednisona, g) el apocanfán-1-carboxilato de 9alfa-fluoro prednisolona, h) el apocanfán-1-carboxilato de dexametasona, i) el apocanfán-1-carboxilato de beta-metasona, j) el apocanfán-1-carboxilato de parametasona, k) el apocanfán-1-carboxilato de 6-metil prednisolona, l) el apocanfán-1-carboxilato de 9alfa-fluoro 16-alfa-hidroxi prednisolona, caracterizado porque se transforma el ácido apocanfán-1-carboxílico en un derivado funcional, tal como por ejemplo el cloruro de ácido, y se hace reaccionar éste sobre el derivado cortisonico escogido en presencia de una base terciaria tal como piridina, dimetilnilina o trietilamina, en presencia o ausencia de un disolvente orgánico.

25

2.- Un procedimiento de preparación de 21-apocanfán-1-carboxilatos de esteroides.

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

25-III-65.

307265



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

Madrid,

20 ABR 1965

P. A.

Alfonso de Elizalde  
Por Favor

307266

G.D.S.

29-I-65.

- 7 -