



308734

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 Biberach an der Riss (República Federal Alemana), por:

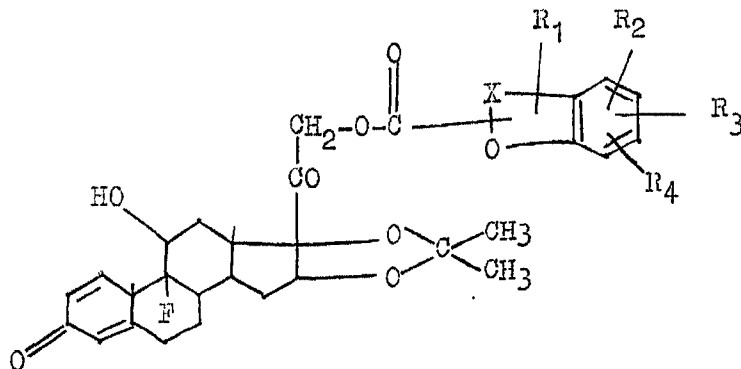
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ESTERES DE ESTEROIDES".

-----

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos ésteres de la triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida de la fórmula

5



10

I

308734

24 MAY. 1955



donde representan

R<sub>1</sub> hidrógeno, un resto inferior de alquilo o el resto de fenilo,

R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo hidroxilo o el grupo nitro, un resto inferior de alquilo o de alcoxi, el resto de benciloxi, de fenoxi o de fenilo,

15

R<sub>3</sub> un átomo de hidrógeno o de halógeno, un resto inferior de alquilo o de alcoxi o el grupo nitro,

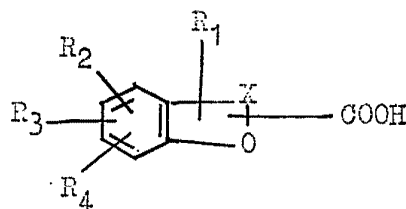
R<sub>4</sub> hidrógeno o un resto inferior de alcoxi, y

X los restos -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-.

20

Los nuevos ésteres son obtenidos por métodos en sí conocidos. Los mejores rendimientos son proporcionados por la reacción de triamcinolon-acetonida (9alfa-flúor-11beta, 16alfa, 17alfa, 21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-dion-16alfa, 17alfa-acetonida) con un derivado capaz de reacción de un ácido carboxílico de la fórmula

25



II

30

donde R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y X tienen los significados indicados. Son ácidos carboxílicos de la fórmula II los ácidos 1,4-benzodioxin- y 1,4-benzodioxancarboxílicos y los ácidos benzofuran- y 2,3-dihidrobensofurancarboxílicos. Como derivados capaces de reacción de estos ácidos son de considerar, por ejemplo, sus anhídridos simétricos o mixtos, pero preferiblemente sus halogenuros o sus imidazolidas.

35

Convenientemente, la transformación se verifica en presen-

24 MAY.



40 oia de un disolvente orgánico inerte, como tetrahidrofurano, dimetilformamida o dioxano, a temperaturas comprendidas entre 0 y 90°. Cuando se emplea un halogenuro ácido, es ventajosa la presencia de un medio neutralizador del hidrácido de halógeno, como por ejemplo piridina. Esta última puede entonces servir también, simultáneamente, de disolvente.

45 Una forma de ejecución particularmente ventajosa de la reacción está constituida por la esterificación con una imidazolida de un ácido de la fórmula II, que se desarrolla a temperatura ambiente y que suministra un buen rendimiento de producto puro, empleándose ventajosamente para ella, como catalizador, una sal de imidazol. La imidazolida empleada no tiene que ser aislada especialmente: se adiciona convenientemente  
50 una solución de diimidazolilsulfona, obtenida de manera conocida, en un disolvente inerte con el ácido correspondiente de la fórmula II y se le añade después de una agitación de media hora la triamcinolon-acetonida, después de lo cual se verifica la esterificación a temperatura ambiente:  
55

Los nuevos ésteres pueden también ser obtenidos por transformación de una 21-halógeno-triamcinolon-acetonida, es decir de una 21-halógeno-9alfa-flúor-11beta, 16alfa, 17alfa-trihidroxi, preña-1,4-dien-3,20-dion-16alfa, 17alfa-acetonida, con una sal  
60 alcalina o sal de plata de un ácido de la fórmula II.

Los nuevos ésteres revolan valiosas propiedades terapéuticas y poseen especialmente un intenso efecto glucocorticoide y anti  
65 flogístico. Aún cuando se conocen ya numerosos ésteres córtico esteroides, los compuestos obtenidos según la invención son, sin embargo, considerablemente superiores, en su eficacia glucocorticoide, incluso a los compuestos más activos hasta ahora conocidos, y precisamente a la triamcinolon-acetonida.

308734

24 MAY.



Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención.

70 Ejemplo 1

(Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 2,3-dihidrobenzofurano-2-carboxílico.

Se mezclan 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida, disueltos en 3 ml de piridina, y 0,23 g de cloruro de ácido  
75 dihidrocumarílico, disueltos en 3 ml de dimetilformamida, y se dejan reposar 17 horas a temperatura ambiente. Después de verter la solución de la reacción en una mezcla de ácido clorhídrico semiconcentrado y de acetona en la proporción 1:1, se hace precipitar mediante una lenta adición de agua el éster deseado, que  
80 se hace luego hervir corto tiempo con carbón en etanol, se filtra y se recristaliza en etanol. El rendimiento en éster blanco es de 0,39 g = 67% del rendimiento teórico, p.f. 244°C.

Ejemplo 2

85 (Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido benzofurano-2-carboxílico.

Se mezclan 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida, disueltos en 3 ml de piridina, y 0,23 g de cloruro de ácido benzofuran-2-carboxílico, disueltos en 4 ml de piridina, y se dejan  
3 días a 45°C. Después de la elaboración descrita en el Ejemplo 1,  
90 se obtienen 0,43 g = 64% del rendimiento teórico en éster blanco, p.f. 250°C.

Ejemplo 3

(Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 1,4-benzodioxan-3-carboxílico.

95 Se mezclan 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida, disueltos en 3 ml de piridina, y 0,26 g de cloruro de ácido

308734

24 MAY



100 1,4-benzodioxan-3-carboxílico, disueltos en 3 ml de piridina, y se mantienen 24 horas a 45°. Previa la elaboración descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 0,42 g = 63% del rendimiento teórico en éster blanco, p.f. 255°C.

Ejemplo 4

(Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 7-metil-1,4-benzodioxan-3-carboxílico.

105 Se mezclan 0,5 g de triamcinolon-16alfa-17alfa-acetonida, disueltos en 3 ml de piridina y 0,27 g de cloruro de ácido 7-metil-1,4-benzodioxan-3-carboxílico, disueltos en 3 ml de piridina y se mantienen 26 horas a 45°. Previa la elaboración descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 0,69 g = 98% de la teoría en éster blanco, p.f. 140°C.

110 Ejemplo 5

(Triamcinolon)-16alfa-17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 8-metoxi-1,4-benzodioxan-3-carboxílico.

115 Se añaden a gota a gota a 2 g de imidazol, disueltos en 60 ml de tetrahidrofurano, 0,54 ml de cloruro de tionilo. Se filtra bajo atmósfera de nitrógeno el clorhidrato de imidazol precipitado y se añaden a la solución de reacción 0,25 g de ácido 8-metoxi-1,4-benzodioxan-3-carboxílico. Después de agitar 1/2 hora, se adiciona con 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida. Sirven de catalizador unos 0,07 moles de imidazol sódico. Se agita ahora 3 días a temperatura ambiente. Según la cromatografía de capa fina, la reacción había concluido después de este tiempo. Después de concentrar la solución de reacción en el evaporador de rotación, se empasta el residuo con agua y, después de filtrar la parte insoluble, ésta puede ser recristalizada en una mezcla de etanol y agua. Se obtiene un rendi-

120

125



miento del 52% del rendimiento teórico en éster blanco, p.f. 195 - 200°C. (descomposición).

Ejemplo 6

130 Triamcinolon-(16alfa,17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 7-metil-1,4-benzodioxan-3-carboxílico.

Se emplean análogamente al Ejemplo 5 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,25 g de ácido 7-metil-1,4-benzodioxan-3-carboxílico y se elaboran después de un tiempo de reacción de 5 días. Se obtiene un 76% de éster blanco, p.f. 137°C.

135 Ejemplo 7

(Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 5-nitro-7-metilbenzodioxan-3-carboxílico.

140 Se emplean análogamente al Ejemplo 1 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,386 g de cloruro de ácido 5-nitro-7-metilbenzodioxan-3-carboxílico y se elabora tras permanecer 7 horas a 50°C. Rendimiento: 27% de éster de color amarillo claro, p.f. 169-171°C.

Ejemplo 8

145 (Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico.

150 Se emplean análogamente al Ejemplo 1 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,448 g de cloruro de ácido 3-metilbenzofuran-2-carboxílico y se elaboran después de 2 horas a temperatura ambiente. Rendimiento: 97% en éster blanco, p.f. 191-193°C.

Ejemplo 9

(Triamcinolon-16alfa,17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 7-metoxibenzofuran-2-carboxílico.

Se emplean análogamente al Ejemplo 1 0,5 g de triamcinolon-

30873424 MAY.



155 16alfa, 17alfa-acetonida y 0,485 g de cloruro de ácido 7-metoxi benzofuran-2-carboxílico y se elaboran después de 2 días a temperatura ambiente. Rendimiento: 58% en éster blanco, p.f. 173 - 175°C.

Ejemplo 10

160 (Triamcinolon-16alfa,17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 7-cloro benzodioxan-2-carboxílico.

Se emplean análogamente al Ejemplo 5 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,329 g de ácido 7-clorobenzodioxan-2-carboxílico y se elaboran después de 2 días a temperatura ambiente. Rendimiento: 37% en éster blanco, p.f. 197 - 198°C.

Ejemplo 11

(Triamcinolon-16alfa,17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 5,7-dibromobenzofuran-3-carboxílico.

Se emplean análogamente al Ejemplo 1 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 1,32 g de bromuro de ácido 5,7 dibromobenzofuran-3-carboxílico y se elaboran después de 4 días a temperatura ambiente. Rendimiento: 24% en éster de color amarillo claro, p.f. 271 - 273°C.

Ejemplo 12

175 (Triamcinolon-16alfa,17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 2-fenil-5,6,7-trimetoxi-benzofuran-2-carboxílico.

Se emplean análogamente al Ejemplo 1 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,739 g de cloruro de ácido 2-fenil-5,6,7-trimetoxibenzofuran-2-carboxílico y se dejan reposar 3 días a temperatura ambiente hasta su elaboración. Rendimiento: 41% en éster blanco, p.f. 246 - 248°C.

Ejemplo 13

(Triamcinolon-16alfa,17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 5,7-

308734 24 MAY. 1955



dinitro-benzofuran-3-carboxílico.

185 Se emplean, análogamente al Ejemplo 1, 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,622 g de cloruro de ácido 5,7-dinitro-benzofuran-3-carboxílico y se elaboran después de 1 1/2 días a temperatura ambiente.

Rendimiento: 24% en éster amarillo, p.f. 186 - 187°C.

190 Ejemplo 14

(Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 5-clorobenzofuran-3-carboxílico.

195 Se transforman análogamente al Ejemplo 1, 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,495 g de cloruro de ácido 5-clorobenzofuran-3-carboxílico y se elaboran después de 3 horas a temperatura ambiente.

Rendimiento: 27% en éster blanco, p.f. 248 - 250°C.

Ejemplo 15

200 (Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 3-metilbenzodioxan-2-carboxílico.

Se emplean análogamente al Ejemplo 1 0,5 g de triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,484 g de cloruro de ácido 3-metilbenzodioxan-2-carboxílico y se elaboran después de 5 horas a temperatura ambiente.

205 Rendimiento: 54% en éster blanco, p.f. 239 - 241°C.

Ejemplo 16

(Triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida-21)-éster del ácido benzofuran-2-carboxílico.

210 Se hierven durante 2 días, a reflujo, en 5 ml de acetonitrilo, 0,1 g de 21-bromo-triamcinolon-16alfa, 17alfa-acetonida y 0,112 g de sal de plata de ácido cumarílico. Se filtra la suspensión, se concentra el filtrado hasta la sequedad y se extrae

308734

24 MAY



con metanol/cloroformo (1:1); se concentra el extracto hasta cristalización y se aísla el producto cristalizado.

215 Rendimiento: 72% en éster blanco, p.f. 249 - 250°C.

Ejemplo 17

(Triamcinolon-16alfa,17alfa-acetonida-21)-éster del ácido 6-benciloxi-benzofuran-2-carboxílico.

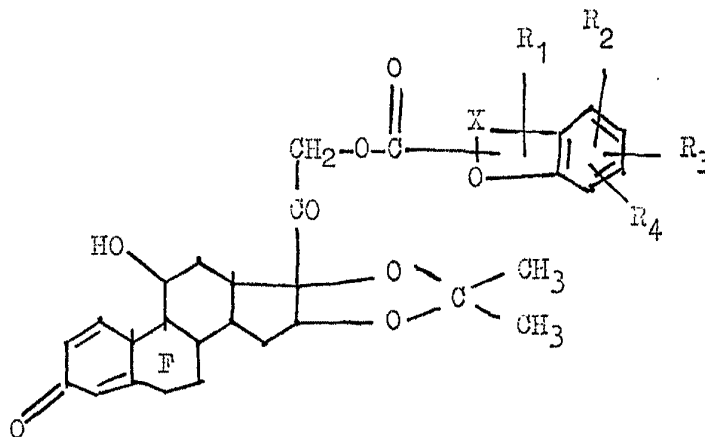
220 Se transforman análogamente al Ejemplo 1 0,75 g de cloruro de ácido 6-benciloxi-benzofuran-2-carboxílico y 0,5 g de triamcinolon-16alfa,17alfa-acetonida y se elaboran después de 10 horas a temperatura ambiente.

Rendimiento: 36% en éster blanco, p.f. 231 - 233°C.

225 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 31 de Enero de 1.964, bajo el número T 25 530 IVb/12o, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

230 1). Procedimiento para la obtención de nuevos ésteros de la triamcinolon-16alfa,17alfa-acetonida de la fórmula



235

3 08734

24 MAY.



donde representan

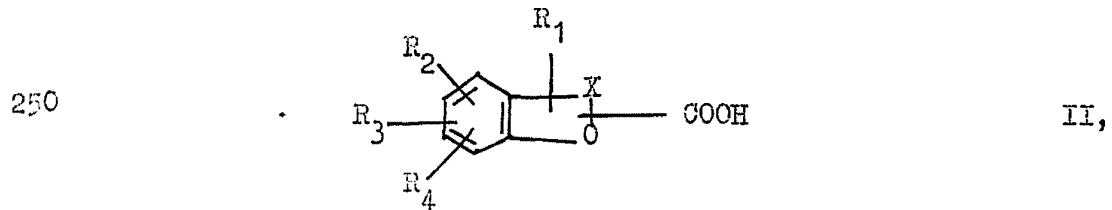
R<sub>1</sub> hidrógeno, un resto de alquilo inferior o el resto de fenilo,

R<sub>2</sub> un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo hidroxilo o ni-  
tro, un resto inferior de alquilo o de alcoxi, el resto de  
240 benciloxi, fenoxi o fenilo,

R<sub>3</sub> un átomo de hidrógeno o de halógeno, un resto inferior de al-  
quilo o de alcoxi o el grupo nitro,

R<sub>4</sub> hidrógeno o un resto inferior de alcoxi, y

245 X los restos -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-  
caracterizado por el hecho de hacerse reaccionar por métodos  
conocidos triamcinolon-acetonida con un derivado capaz de  
reacción de un ácido de la fórmula



donde R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y X tienen los significados indicados, o una  
21-halógeno-triamcinolon-acetonida con una sal alcalina o de  
255 plata de un ácido de la fórmula II

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado  
por ejecutarse la reacción con un halogenuro de un ácido de  
la fórmula II, preferiblemente en presencia de un medio neu-  
tralizador del hidrácido de halógeno.

260 3). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado  
por ejecutarse la transformación con una imidazolida de un  
ácido de la fórmula II, preferiblemente en presencia de una  
sal de imidazol como catalizador.

308734

24 MAY.



265

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

Esta Memoria consta de once hojas foliadas y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

Madrid, 29 de Enero de 1955

*baw*