

CASE 903

33 06 95



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN 17 α -ESTER DE LA
SERIE DEL PREGNANO", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD.,
domiciliada en LUCERNA (Suiza), Winkelriedstrasse 56.

= . =

**POOR
QUALITY**



La presente invención se refiere a un procedimiento para acilar directamente el grupo 17α -hidroxi de un 17α -hidroxi-esteroide de la serie del pregnano, y a los productos obtenidos de esa manera, incluso una nueva clase de

5. triésteres esteroides que contienen un grupo trihaloacetoxi en la posición denominada 11β , de la cual pueden derivarse compuestos mono y diéster que tienen propiedades terapéuticas útiles.

10. Hasta ahora, la acilación directa del grupo 17α -hidroxi terciario de los esteroides de la serie del pregnano se realizaba empleando medios de fuerza consistentes en temperaturas relativamente elevadas y reactivos vigoroso, particularmente las primeras. Es conocido, por ejemplo, que un reactivo de acilación consistente en anhídrido trifluoracético y un ácido carboxílico alifático producirá el 17α -acilato siempre que la temperatura de reacción se mantenga dentro del intervalo de 80 a 100° C. Para estas temperaturas, se observa frecuentemente la destrucción de sustratos esteroides valiosos, como concomitante de la acilación. A temperaturas más bajas, de 60° C por ejemplo, el grupo 17α -hidroxilo permanece sustancialmente invariable mientras que otros grupos hidroxilo más reactivos que se encuentran presentes, se esterifican fácilmente. Además, los reactivos de acilación que comprenden un anhídrido de ácido carboxílico alifático y un
- 15.
- 20.



- ácido fuerte, tal como el ácido p-toluenosulfónico, se han venido usando para formar el 17 α -acilato. Esta reacción, sin embargo, depende la temperatura y cuando se lleva a cabo a la temperatura ambiente, el aspecto cinético de la reacción
5. es tal que se requieren largos periodos de tiempo, que llegan hasta 48 horas, para llevar la reacción hasta un estado razonable de terminación. Hasta la fecha, por lo tanto, no se ha descrito ningún procedimiento que permite la acilación directa del grupo 17 α -hidroxi terciario en un esteroide de la serie del pregnano, con buen rendimiento, a temperaturas moderadas y empleando tiempos de reacción relativamente breves.
- 10.

- Se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que la acilación de un grupo 17 α -hidroxi de un esteroide de la serie del pregnano para obtener el éster correspondiente con buenos rendimientos, puede efectuarse al cabo de
15. un tiempo de reacción relativamente corto, típicamente de una a tres horas, y a temperaturas relativamente bajas y fáciles de controlar, por ejemplo a la temperatura ambiente, empleando un medio de acilación que comprende un anhídrido
20. trihaloacético, un catalizador ácido fuerte y un ácido carbónico.

- Por consiguiente, la presente invención en uno de sus aspectos provee un procedimiento para la acilación directa de un grupo 17 α -hidroxi en un esteroide de la serie del
25. pregnano que comprende tratar un esteroide 17 α -hidroxi de



la serie del pregnano con un medio de acilación que comprende de un anhídrido trihaloacético, un catalizador ácido fuerte y un ácido carboxílico.

- El 17 α -éster correspondiente, que se obtiene con
5. buen rendimiento, a pesar del hecho de que el proceso de acilación se conduce usualmente, a causa de la conveniencia y eficacia general, a la temperatura ambiente, se aísla luego empleando procedimientos convencionales.

- Los tres componentes del medio de acilación, o dos
10. cualesquiera de ellos, pueden unirse antes del tratamiento del 17 α -hidroxi-esteroides o, alternativamente, cada uno de los componentes puede asociarse separadamente al esteroide. Por ejemplo, en un procedimiento de acilación, el 17 α -hidroxi-esteroides se pone inicialmente en contacto con una mezcla del
15. ácido carboxílico y el catalizador ácido fuerte del medio de acilación, y luego se incorpora el componente anhídrido trihaloacético, mediante la adición del uno al otro.

- Usualmente es ventajoso emplear el anhídrido trihaloacético y el catalizador ácido fuerte del medio de acilación en proporciones comprendidas entre 1 y 5 ml y 50 a 150
20. mg respectivamente por gramo del compuesto inicial 17 α -hidroxi-esteroides.

- En un procedimiento típico que permite efectuar la acilación 17 α , n 17 α -hidroxi-esteroides de la serie del pregnano se disuelve en un exceso molar del ácido carboxílico que
- 25.



- contiene el catalizador ácido fuerte. Si se desea, puede emplearse un disolvente inerte, tal como por ejemplo un hidrocarburo clorado, como diluyente; sin embargo, ello es generalmente innecesario. La mezcla se enfría luego por debajo de la
5. temperatura ambiente, hecho lo cual se agregan exceso de anhídrido trihaloacético, preferentemente anhídrido trifluoroacético. Se agita luego la mezcla de reacción durante un período que llega hasta tres horas a la temperatura ambiente, y luego se diluye con agua. Luego, el 17~~A~~éster presente como
10. precipitado se separa de la mezcla con buen rendimiento siguiendo técnicas convencionales que pueden incluir filtración seguido por purificación del 17~~A~~éster por recristalización desde un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos inertes, tales como por ejemplo metanol, etanol, acetona, acetato de
15. etilo o éter-hexano y/o por cromatografía empleando un absorbente tal como el gel de sílice o los silicatos de magnesio.

El componente anhídrido trihaloacético preferido del medio de acilación, es el anhídrido trifluoroacético.

- El término "catalizador ácido fuerte" se aplica en
20. la presente memoria descriptiva y reivindicaciones a aquellos ácidos que en solución acuosa se encuentran sustancialmente completamente ionizados y que pueden titularse utilizando un indicador de color de ácidos fuertes. Los catalizadores ácidos fuertes adecuados para emplearse en el proceso de la
25. presente invención son principalmente ácidos orgánicos e



inorgánicos minerales no oxidantes que no entran adversamente en la reacción. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen el ácido p-toluenosulfónico, ácidos metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido perclórico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. El ácido paratoluenosulfónico resulta particularmente adecuado.

La selección del ácido carboxílico empleado en el medio de acilación depende esencialmente de la naturaleza del agrupamiento 17α -éster que se desea introducir en el esteroide, ya que se selecciona el ácido carboxílico que corresponde, al agrupamiento éster deseado. En general puede emplearse cualquier ácido carboxílico un ejemplo de los cuales son los ácidos carboxílicos alifáticos de cadena recta y ramificada, saturados o insaturados, incluso ácidos carboxílicos cicloalifáticos saturados o insaturados, ácidos carboxílicos aromáticos y ácidos carboxílicos heterocíclicos. Ya que es frecuente el caso de que los 17α -ésteres importantes de la serie del pregnano contengan, en el agrupamiento 17α -éster, de 1 a 9 átomos de carbono, se desprende que los ácidos carboxílicos que tienen un número similar de átomos de carbono constituyen con frecuencia el componente ácido carboxílico del medio de acilación.

Ejemplos de tales ácidos incluyen el ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido benzóico, ácido ciclopropilcarboxílico y ácido octanoico.



El término "serie del pregnano", en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones que se acompañan, se entiende en sentido amplio, y se refiere a cualquier 17 α -hidroxi-esteroide, incluso compuestos insaturados, tales como los análogos Δ^1 y $\Delta^{1,4}$ -dehidro de los 19-nor-derivados de la serie del pregnano pueden acilarse siguiendo el proceso de la presente invención para formar el 17 α -éster correspondiente.

Entre los compuestos iniciales que pueden acilarse de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se encuentran monohidroxiesteroides tales como la 17 α -hidroxi-progesterona, 16-metilén-17 α -hidroxi-progesterona, 16-metil (α ó β)-17 α -hidroxi-progesterona y la 17 α -hidroxi-pregnenolona. Cuando el anillo A del compuesto inicial contiene un grupo 3-ceto y por lo demás está saturado, o un sistema 3-ceto- Δ^4 -monoeno, el producto inmediato puede contener algún 3-enólico correspondiente. En tales casos, el grupo 3-ceto se regenera tratando el éster enólico con un ácido o base suave de la manera conocida para tales conversiones. Otros compuestos iniciales adecuados incluyen corticoides y los intermediarios que conducen a los mismos, tales como los 21-ésteres de prednisona, 16 α -metil-prednisona, 16 β -metilprednisona.

Aunque resultará evidente de acuerdo con lo que antecede que el procedimiento es de aplicación general a los 17 β -hidroxi-esteroides de la serie del pregnano, ciertos com-



- puestos tienen importancia particular como materiales iniciales en razón de que proveen productos finales especialmente valiosos. En este sentido, un grupo preferido de compuestos iniciales son los 17α -hidroxi-esteroides de la serie del pregnano que contienen un grupo trihaloacetoxi en posición 11β y un grupo hidroxilo, aciloxi o carbalcoxilato inferior en posición 21 (y opcionalmente uno o más sustituyentes en otra parte de la molécula). Se incluyen en este grupo de compuestos iniciales:
5. 11β -trifluoracetato-21-ésteres de betametasona, dexametasona, fluometasona, parametasona, prednisolona,
 10. 6α -metil-prednisolona e hidrocortisona, los análogos 9α -bromo y cloro de los anteriores compuestos 9α -fluor y 11β -trifluoracetato-21-ésteres y 11 -trifluoracetato-16,21-diésteres de triamcenolona.
 15. Dado que el proceso de acilación no es selectivo, pueden protegerse primero los grupos hidroxilo que se hallan presentes en otros lugares del esteroide, por ejemplo, por medio de grupos éster, a menos que se desee que dichos grupos hidroxilo sean convertidos en la misma función éster que
 20. aparecerá en la posición 17α . Dado que es generalmente indeseable tener grupos éster múltiples o refractarios, preferentemente se efectúa la protección selectiva de los grupos hidroxilo que no se encuentran en posición 17. Los grupos hidroxilo que se hallan presentes en la posición 21 o en otras partes,
 25. a excepción del grupo 11 -hidroxilo, se convierten prefe-



rentemente empleando métodos conocidos de esterificación en ésteres de ácidos carboxílicos tales como los ésteres de ácidos alifáticos inferiores o en grupos carbalcoxi inferior.

El grupo hidroxilo libre de la posición 21 de la be-

5. tametasona, por ejemplo, puede convertirse en agrupamiento aciloxi inferior tratándolo con un cloruro o anhídrido de ácido alifático inferior en piridina. Así, el acetato de betametasona se puede preparar tratando la betametasona en piridina con el cloruro ácido del ácido acético o con anhídrido acético a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 1 a 24 h. Puede introducirse un agrupamiento carbalcoxilato inferior en posición 21 tratando la betametasona con el grupo hidroxilo libre en la posición 21 en piridina con un alcoholcloroformato bajo condiciones similares a las descritas para la introducción del grupo aciloxi. El 21-carboxilato de betametasona, por ejemplo, puede prepararse tratando la betametasona en piridina con cloroformato de etilo a una temperatura de aproximadamente 0 a 30°C, durante aproximadamente 1 a 24 h.
- 10.
- 15.
20. Cuando el compuesto inicial 17 α -hidroxioesteroide posee también un grupo 11 β -hidroxilo, esa función hidroxilo se protege ventajosamente por conversión en 11 β -trihaloacetato, preferentemente en un grupo 11 β -trifluoroacetato. Ese grupo éster es lábil, y puede eliminarse fácilmente o hidrolizarse para regenerar la función 11-hidroxilo. Es sabido que
- 25.



la función 11-hidroxilo libre es sustituyente importante para muchos esteroides antiinflamatorios de la serie del pregnano.

- Según se ha indicado más arriba, los 17 α -hidroxio-
5. esteroides de la serie del pregnano que tienen un grupo trihaloacetoxi, preferentemente trifluoracetoxi, en la posición 11 β y un grupo hidroxilo, aciloxi o carbalcoxilato inferior en la posición 21, constituyen un grupo particularmente importante de compuestos iniciales para el proceso de acilación.
 10. La obvia importancia de estos compuestos, es decir los 11 β -trifluoracetoxi-3,20-diceto-1,4-pregnadieno-17 α -21-dioles y sus 21-ésteres con el ácido carboxílico o ésteres carbalcoxil inferiores, derivan primordialmente de los productos obtenidos por la aplicación a los mismos del proceso de acilación.
 15. Estos productos, que constituyen una clase nueva de triésteres esteroides, han resultado ser de valor considerable como intermediarios en la producción de los correspondientes ésteres 11 β -hidroxilo-17 α ,21-di-aciloxi y 11 β ,21-di-hidroxilo-17 α -aciloxi.
 20. Se sabe que muchos de estos 17,21-diésteres y 17-monoésteres de los esteroides de la serie del pregnano con los grupos acilo que contienen de 1 a 9 átomos de carbono poseen propiedades terapéuticas valiosas, por el hecho de que constituyen agentes antiinflamatorios activos, especialmente
 25. mente administrados tópicamente, según ensayos farmacológicos.



cos y clínicos. En esta serie, son de particular importancia ciertos 17-monoésteres y 17,21-diésteres de esteroides de la serie del pregnano, de los cuales son prototipos la dexametasona y la betametasona. Por lo tanto, los triésteres esteroides novedosos provistos por el proceso de acilación de la presente invención, pueden utilizarse para la preparación de los 17,21-diésteres y 17-monoésteres mencionados en lo que antecede.

Por consiguiente, la presente invención provee,

10. en otro de sus aspectos, una nueva clase de esteroides de la serie del pregnano, preferentemente un 3,20-diceto-1,4-pregnadieno, que tienen un grupo aciloxi en posición 17 α , un grupo aciloxi o carbalcoxi inferior en posición 21 y un grupo trihaloacetoxi en posición 11 β . Los compuestos preferidos de acuerdo con este aspecto de la presente invención,

15. son los 11 β -trifluoroacetato-17 α ,21-diésteres de 1,4-pregnadieno-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dionas. El grupo acilo de la posición 17 α contiene convenientemente de 1 a 9 átomos de carbono, y por lo tanto se incluyen allí, por ejemplo, el acetato, propionato, butirato, valerato, caproato, ciclopropilcarboxilato, ciclopentilcarboxilato, enantato, benzoato, ciclopentilpropionato y fenilpropionato, y sus análogos de cadena ramificada, cuando corresponde.

El grupo acilo de la posición 21 puede ser el mismo u otro diferente que el grupo acilo de la posición 17 α .

25.



- Si el compuesto inicial del proceso de acilación contiene un grupo hidroxilo libre en la posición 21, el producto obtenido contendrá el mismo grupo acilo en las posiciones 17 y 21. Cuando se desea que ello ocurra, se procede preferentemente de esta manera. Convenientemente el grupo acilo situado en la posición 21 contiene de 1 a 9 átomos de carbono, incluso grupos acilo de cadena recta y ramificada tales como los que sirven de ejemplo para el grupo acilo de la posición 17. El grupo carbalcoxi inferior que puede hallarse presente en la posición 21 está determinado principalmente por la disponibilidad de material, e incluye aquellos grupos que tienen hasta 9 átomos de carbono, pero se prefieren los que tienen de 2 a 3 átomos de carbono debido a la conveniencia relativa con que se forman.
5. El grupo trifluoroacetoxi, principalmente porque se quita o hidroliza con tanta facilidad bajo condiciones relativamente suaves, constituye el grupo trihaloacetoxi preferido. Sin embargo, este grupo puede ser de alguna otra especie del género trihalo, tal como por ejemplo tricloroacetoxi.
10. Además de los constituyentes específicamente mencionados, los compuestos 11 β -trihaloacetato-17 α , 21-diéster pueden contener sustituyentes tales como hidroxilo, ceto, halógeno, éter y alcohol, especialmente grupos alcohol inferior (hasta 6 átomos de carbono) en otras posiciones del nú-
- 15.
- 20.
- 25.



oleo esteroide, tales como las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 16 y 20.

Los materiales iniciales que se emplean para la preparación, recurriendo al proceso de acilación de la pre-

5. sente invención, son los ya mencionados 11β -trihaloacetato- 17α , 21 -diésteres de que se dispone con facilidad. Por ejemplo, el 11 -trifluoracetato de una $1,4$ -pregnadieno- 11β , 17α , 21 -triol- $3,20$ -diona puede obtenerse siguiendo el procedimiento de la patente de invención británica No. 943.632 que incluye
10. ye hacer reaccionar preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como el tetrahidrofurano, tetracloruro de carbono o cloroformo, el correspondiente 21 -acetato $1,4$ $9(11)$ -pregnatrieno- 11α , 17α , 21 -triol- $3,20$ -diona con una sustancia capaz de producir iones halonio bajo las condiciones
15. nes de la reacción, por ejemplo N -bromosuccinimida, y ácido trifluoracético. Estos reactivos en particular actúan sobre el enlace $\Delta^{9,(11)}$, por lo cual el compuesto se transforma en un análogo 9α -bromo- 11β trifluoracetoxi que es material inicial adecuado para el proceso de acilación. Alternativa-
20. mente, el 11β -trifluoracetato puede obtenerse partiendo del 9α -halo, por ejemplo 9α -fluor, 11β -hidroxi- $1,4$ -pregnadieno- 17α , 21 -diol- $3,20$ -diona- 21 -acilato por esterificación del grupo hidroxilo libre de la posición 11 , por ejemplo, tratando el compuesto en piridina con anhídrido trifluoracético a baja
25. temperatura.



- Los compuestos 11 β -trifluoracetato-17 α ,21-diéster se convierten en los correspondiente 11 β -hidroxi-17 α ,21-diésteres por solvolisis selectiva del grupo 11 -trifluoracetato. Ello se realiza fácilmente empleando el proceso que se describe y reivindica en la solicitud de patente N^o 330.696 que incluye agitar, a la temperatura ambiente, una solución del 11-éster en un alcohol inferior con una sal de un ácido que tiene un valor pKa comprendido entre 2,3 y 7,3. Son particularmente adecuadas las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como la azida o formato de sodio o potasio, y el metanol constituye el alcohol inferior preferido. En aquellos casos en que el 11 β -trifluoracetato-17 α ,21-diéster contiene también un sustituyente bromo, cloro o iodo en posición 9 α , el tratamiento de ese compuesto con una base débil, tal como acetato de potasio o sodio en acetona, provoca la eliminación de la porción acilo juntamente con el átomo de halógeno, de manera de proporcionar un 9 α ,11 β -óxido-17 α ,21-diéster. Esta última sustancia, por reacción con un halogenuro de hidrógeno, preferentemente fluoruro de hidrógeno, regenera de manera conocida la función 9 α -halo (fluor)-11 β -hidroxi.
5. describe y reivindica en la solicitud de patente N^o 330.696 que incluye agitar, a la temperatura ambiente, una solución del 11-éster en un alcohol inferior con una sal de un ácido que tiene un valor pKa comprendido entre 2,3 y 7,3. Son particularmente adecuadas las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como la azida o formato de sodio o potasio, y el metanol constituye el alcohol inferior preferido. En aquellos casos en que el 11 β -trifluoracetato-17 α ,21-diéster contiene también un sustituyente bromo, cloro o iodo en posición 9 α , el tratamiento de ese compuesto con una base débil, tal como acetato de potasio o sodio en acetona, provoca la eliminación de la porción acilo juntamente con el átomo de halógeno, de manera de proporcionar un 9 α ,11 β -óxido-17 α ,21-diéster. Esta última sustancia, por reacción con un halogenuro de hidrógeno, preferentemente fluoruro de hidrógeno, regenera de manera conocida la función 9 α -halo (fluor)-11 β -hidroxi.
10. calinos y alcalinotérreos, tales como la azida o formato de sodio o potasio, y el metanol constituye el alcohol inferior preferido. En aquellos casos en que el 11 β -trifluoracetato-17 α ,21-diéster contiene también un sustituyente bromo, cloro o iodo en posición 9 α , el tratamiento de ese compuesto con una base débil, tal como acetato de potasio o sodio en acetona, provoca la eliminación de la porción acilo juntamente con el átomo de halógeno, de manera de proporcionar un 9 α ,11 β -óxido-17 α ,21-diéster. Esta última sustancia, por reacción con un halogenuro de hidrógeno, preferentemente fluoruro de hidrógeno, regenera de manera conocida la función 9 α -halo (fluor)-11 β -hidroxi.
15. to con una base débil, tal como acetato de potasio o sodio en acetona, provoca la eliminación de la porción acilo juntamente con el átomo de halógeno, de manera de proporcionar un 9 α ,11 β -óxido-17 α ,21-diéster. Esta última sustancia, por reacción con un halogenuro de hidrógeno, preferentemente fluoruro de hidrógeno, regenera de manera conocida la función 9 α -halo (fluor)-11 β -hidroxi.
20. ruro de hidrógeno, regenera de manera conocida la función 9 α -halo (fluor)-11 β -hidroxi.

- Los 17 α ,21-diésteres así obtenidos siguiendo los procedimientos que anteceden, se convierten en el 17 α -monoéster por hidrólisis selectiva del grupo éster en posición 21 empleando medios conocidos, tal como por ejemplo una so-
25. 21 empleando medios conocidos, tal como por ejemplo una so-



lución alcohólica de ácido, por ejemplo ácido perclórico en metanol.

La descripción siguiente, que tiene solamente carácter ilustrativo, está destinada a facilitar una mayor

5. comprensión de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica.

Los primeros tres ejemplos de la presente descripción se refieren a la preparación de compuestos 11 -trihaloacetoxi iniciales representativos, a partir de los cuales

10. pueden obtenerse los triésteres esteroideos novedosos de acuerdo con la presente invención.

E J E M P L O 1.

15. Con la temperatura mantenida en -20°C , agregar 5 ml de anhídrido trifluoroacético a 50 ml de piridina anhidra seguido de 5 g. acetato de betametasona, y agitar durante 1/2 hora. Verter la mezcla de reacción en 500 ml de agua helada que contiene 44 ml de ácido clorhídrico concentrado. Agitar durante 1/2 h, filtrar el precipitado y lavar con agua
20. hasta que los lavados sean neutros. Secar a 50°C . Cristallizar desde metanol acuoso para obtener 11 β -trifluoroacetato-21-acetato de betametasona con buen rendimiento.



E J E M P L O 2.

- A una mezcla de 4 ml de anhídrido trifluoracético en 20 ml de piridina anhidra mantenida a la temperatura de
5. -20° C, agregar 2 g de betametasona y agitar durante 30 minutos. Verter la mezcla de reacción en 200 ml de agua fría que contenga 17,6 ml de ácido clorhídrico concentrado. Agitar durante 1 h, filtrar y secar al aire a 40°C. Disolver el precipitado seco en metanol acuoso al 10 %. Agregar 0,1
10. parte en peso de ácido para-tolueno sulfónico monohidrato y agitar a la temperatura ordinaria durante 2 h. Diluir con 80 ml de agua, filtrar y desecar al aire a 40°C. Purificar el 11 β -trifluoracetato de betametasona crudo por recristalización desde acetona-hexano.
15. Alternativamente, el 11-trifluoracetato monoéster puede prepararse por hidrólisis ácida del correspondiente 11 β -trifluoracetatoxi-21-acetato-diéster obtenido siguiendo el procedimiento del ejemplo 1. Para efectuar esta hidrólisis ácida, agregar 1 g de 11-trifluoracetato-21-acetato de
20. betametasona, por ejemplo, a una solución de 1,75 ml de ácido perclórico acuoso 70 % en 68,25 ml de metanol. Agitar la mezcla de reacción a la temperatura ordinaria durante 17 h y verter en 700 ml de agua fría. Separar el 11 β -trifluoracetato de betametasona que precipita, por filtración, y secar
25. al aire a 40° C. Purificar por recristalización desde aceto-



na-hexano.

E J E M P L O 3.

5. Siguiendo al procedimiento del ejemplo 1, se trata 16,21-diacetato de 16α -hidroxi- 9β -fluorprednisolona con anhídrido trifluoroacético en Piridina para dar 11β -trifluoroacetato-16,21-di-acetato de 16α -hidroxi- 9β -fluorprednisolona con excelente rendimiento y solamente con una pequeña cantidad de productos de reacciones secundarias.
- 10.

Los ejemplos 4-17, que siguen, se refieren y describen adicionalmente al proceso de acilación de acuerdo con la presente invención y los productos que con el mismo se obtienen.

15. E J E M P L O 4.

- A una solución enfriada que contiene 1 g de 11 -trifluoroacetato-21-acetato de betasona obtenido por el procedimiento del ejemplo 1 (11β -trifluoroacetato-21-acetato de 16β -metil- 9α -fluorprednisolona) y 100 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato en 10 ml de ácido valérico, agregar 4 ml de anhídrido trifluoroacético. Al cabo de 5 minutos, quitar del baño de hielo y dejar en reposo a la temperatura ordinaria durante 3 horas, verter en agua, agitar durante
- 20.
- 25.



- 15 minutos, y luego tomar en 100 ml de cloruro de metileno. Lavar una vez el cloruro de metileno con hidróxido de sodio 5 %, tres veces con agua, desecar sobre sulfato de magnesio y filtrar. Agregar 100 ml de metanol al filtrado y destilar al vapor de agua para eliminar el ácido valérico residual.
5. Enfriar hasta la temperatura ordinaria, disolver el producto en una pequeña cantidad de cloruro de metileno, desecar sobre sulfato de magnesio, filtrar y cromatografiar sobre 100 g de gel sílice para obtener 11β -trifluoracetato- 17α -valerato-21-acetato de betametasona.
- 10.

EJEMPLO 5.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar 8 g de 11β -trifluoracetato-21-carbetoxilato de 16β -metil- 9α -bromo-prednisolona con 80 ml de ácido valérico, 800 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 32 ml de anhídrido trifluoroacético para obtener 11β -trifluoracetato- 17α -valerato-21-carbetoxilato de 16β -metil- 9α -bromo-prednisolona con buen rendimiento. Recristalizar desde éter-hexano.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 6.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar 8 gramos de 11β -trifluoracetato-21-acetato de 16β -metil- 9α -
- 25.



- bromo-prednisolona con 80 ml de ácido valérico, 800 mg de ácido p-toluensulfónico monohidrato y 32 ml de anhídrido trifluoracético para proporcionar 11 -trifluoracetato de 17 α -valerato-21-acetato de 16 β -metil-9 α -bromo-prednisolona.
5. Recristalizar desde acetona-éter isopropílico.

E J E M P L O 7.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar
10. 4,27 g de 16 α -metildiclorisena (16 α -metil-9 α -11 β -dicloro-1,4-pregnadieno-17 α , 21-diol-3,20-diona) con 42,7 ml de ácido butírico, 427 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 17,1 ml de anhídrido trifluoracético para obtener 17 α ,21-butirato de 16 α -metil-diclorisena. Recristalizar
15. desde metanol acuoso.

E J E M P L O 8.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar
20. 16 α -metil-diclorisena con ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico monohidrato y anhídrido trifluoracético para proporcionar 17 α -21-di-propionato de 16 α -metil-diclorisena. Recristaliza desde metanol acuoso.



EJEMPLO 9.

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar 500 mg de 21-acetato de 16 α -metil-diclorisona con 5 ml ácido butírico, 50 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 2 ml de anhídrido trifluoracético para obtener 17 α -butirato-21-acetato de 16 α -metil-diclorisona con buen rendimiento. Recristalizar desde metanol acuoso.

10. EJEMPLO 10.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar 16 β -metildiclorisona con ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico monohidrato y anhídrido trifluoracético para obtener 17 α ,21-dipropionato de 16 β -metil-diclorisona. Recristalizar desde metanol acuoso.

EJEMPLO 11.

20. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar 4,09 g de diclorisona con 41 ml de ácido butírico, 409 mg de ácido p-toluenosulfónico y 16,3 ml de anhídrido trifluoracético para obtener 17 α -21-butirato de diclorisona. Recristalizar desde metanol.



EJEMPLO 12.

5. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar 1,0 g de 21-acetato de 16 α -metil-diclorisona con 10 ml de ácido 2-metilvalérico, 100 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 4 ml de anhídrido trifluoracético para proporcionar 17 α -(2'-metil-valerato)-21-acetato de 16 α -metil-diclorisona. Recristalizar desde metanol.

10. EJEMPLO 13.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar prednisona con ácido butírico, ácido p-toluenosulfónico y anhídrido trifluoracético para obtener 17 α ,21-dibutirato de prednisona. Recristalizar desde aceto-hexano.

EJEMPLO 14.

20. A una solución enfriada que contiene 1,0 g de 16-metilen-17 α -hidroxi-progesterona y 100 mg de ácido p-toluenosulfónico en 10 ml de ácido caproico, adicionar 4 ml de anhídrido trifluoracético. Luego de 15 minutos, retirar del baño de hielo y dejar en reposo a la temperatura ordinaria durante 30 minutos. Verter en agua, agitar durante 15 minutos, y tomar en 100 ml de cloruro de metileno. Lavar una vez

25.



- con hidróxido de sodio 5 %, tres veces con agua, desecar sobre sulfato de magnesio y filtrar. Agregar 100 ml de metanol al filtrado y destilar al vapor de agua para eliminar el ácido caproico residual. Enfríar a la temperatura ordinaria,
5. disolver en pequeña cantidad de cloruro de metileno, desecar sobre sulfato de magnesio, filtrar y cromatografiar sobre 100 g de Florisil (Florisil es marca registrada) con levigantes hexano/éter. Recrystalizar el producto desde éter/hexano para obtener 17 α -caproato de 16-metileno-17 α -hidroxi-progesterona con buen rendimiento.
- 10.

EJEMPLO 15.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar
15. 11 β -trifluoracetato-16,21-diacetato de 16 α -hidroxi-9 α -flurprednisolona con ácido valérico, ácido p-toluenosulfónico y anhídrido trifluoracético para obtener 11 β -trifluoracetato-16,21-di-acetato-16 α -valerato de 16 α -hidroxi-9 α -flurprednisolona. Recrystalizar desde acetona-hexano.
- 20.

EJEMPLO 16.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar
25. 8 g de 11 β -trifluoracetato-21-carbetoxilato de 16 β -metil-9 α -flurprednisolona con 80 ml de ácido valérico, 800 mg de



ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 32 ml de anhídrido trifluoracético para obtener 11β -trifluoracetato- 17α -valerato-21-carbetoxilato de betametasona con buen rendimiento.

5. EJEMPLO 17.

- Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4, tratar 8 g de 11α -trifluoracetato-21-propionato de 16β -metil-9 α -fluor-prednisolona con 80 ml de ácido propiónico, 800 mg de
10. ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 32 ml de anhídrido trifluoracético para proporcionar 11β -trifluoracetato- 17α , 21-di-propionato de betametasona con excelente rendimiento.
- Según se ha destacado en un pasaje anterior, los 11 -trifluoracetato- 17β , 21-diésteres novedosos de la presente invención
15. pueden convertirse fácilmente en los 11β -hidroxi- 17α , 21-diésteres y 11β , 21-di-hidroxi- 17α -monoésteres correspondientes para servir como intermediarios valiosos en la preparación y provisión de nuevas rutas conducentes a la preparación,
20. de estos esteroides, muchos de los cuales tienen una actividad antiinflamatoria útil. Los tres ejemplos siguientes son ilustrativos de tales conversiones.



EJEMPLO 18.

- A una solución de 1 g de 11 β -trifluoracetato-17 α -valerato-21-acetato de betametasona (obtenida por el procedimiento del ejemplo 4) en 45 ml de metanol, agregar 10 g de azida de sodio y agitar a la temperatura ordinaria durante 1 h. Verter la mezcla de reacción en 450 ml de agua fría, filtrar y desecar al aire a la temperatura de 60° C. Purificar el 17 α -valerato-21-acetato de betametasona crudo por recristalización desde acetona-hexano.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 19.

- Agregar 1 g de 17 α -valerato-21-acetato de betametasona a una solución que comprende 7 ml de ácido perclórico acuoso 70 % en 68 ml de metanol mantenido a 0° C aproximadamente. Agitar la mezcla de reacción durante 48 h aproximadamente. Verter la mezcla de reacción en 700 ml de agua fría. Separar el precipitado por filtración; secar al aire a 40° C y purificar 17 α -valerato de betametasona crudo por recristalización desde acetona-hexano.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 20.

25. A una suspensión de 10 g de formato de potasio en



- 40 ml de etanol, agregar 1 g de 11β -trifluoracetato- 17α -21-di-propionato de betametasona (obtenido según el procedimiento del ejemplo 17). Agitar a la temperatura ordinaria durante 1 h. Verter la mezcla de reacción en agua fría. Separar el precipitado por filtración y desecar al aire a la temperatura de 60° C. Purificar el 17α ,21-di-propionato de betametasona crudo por recristalización desde acetona-hexano. Los ejemplos siguientes ilustran procedimientos que pueden utilizarse en la conversión de los nuevos compuestos
10. 11β -trifluoracetato- 17α ,21-di-ésteres que contienen un sustituyente 9α -bromo, cloro o yodo, en los 9α -fluor análogos.

E J E M P L O 21.

15.

Se refluyen 6 g de 16β -metil- 9α -bromo-prednisolona 11β -trifluoracetato 17α -valerato 21-catilato preparado siguiendo el procedimiento del ejemplo 5 en 600 ml de acetona, durante 17 horas, y en presencia de 18 g de acetato

20.

potásico. Se enfría la mezcla reaccional a temperatura ambiente y se separan los insolubles por filtración. La mezcla reaccional se evapora a 60 ml y se adicionan 300 ml de agua destilada. El precipitado se separa por filtración y se seca para dar 16β -metil- 9β , 11β -óxido-1,4-pregnadien-

25.

17α ,21-diol-3,20-diona 17α -valerato 21-catilato.



E J E M P L O 22.

- Se adicionan a 0° C, 660 mg del compuesto óxido preparado siguiendo el procedimiento del ejemplo 21 disueltos en 7 ml de tetrahidrofurano para formar 13 ml de fluoruro de hidrógeno acuoso al 70%. La mezcla reaccional se mantiene a 0° C durante 29 horas. Verter lentamente la mezcla reaccional en 500 ml de agua conteniendo 30 g de carbonato sódico. Extraer con cloruro de metileno y lavar la fase orgánica con agua. Evaporar la fase orgánica hasta residuo. Recristalizar desde éter para dar betametasona 17 α -valerato 21-catilato.

E J E M P L O 23.

15. Siguiendo el procedimiento del ejemplo 21, se tratan 3 g de 16 β -metil-9 α -bromo-prednisolona 11 β -trifluoracetato-17 α -valerato 21-acetato preparado siguiendo el procedimiento del ejemplo 6 en 300 ml de acetona con 9 g de acetato potásico para producir 16 β -metil-9 β , 11 β -óxido-1,4-pregnadien-17 α , 21-diol-3, 20-diona 17 α -valerato 21-acetato. Recristalizar desde cloruro metilénico-éter isopropílico.



EJEMPLO 24.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 22, tratar 500 mg del compuesto óxido preparado de acuerdo con el ejemplo 23, en 5 ml de tetrahidrofurano con 12 ml de fluoruro de hidrógeno acuoso al 70% para dar betametasona 17 β -valerato 21-acetato.

= . =



- 28 -

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense núm. 483.808, depositada el 30 de Agosto de 1.965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de un 17α -éster de la serie del pregnano, caracterizado por el hecho de tratar un compuesto 17α -hidroxi de la serie del pregnano con un medio de acilación que comprende un anhídrido trihaloacético, un catalizador ácido fuerte y un ácido carboxílico y
10. someter el 17α -éster así obtenido, si se desea, a una o más de las siguientes operaciones de terminación:
 - (i) solvolisis selectiva de un grupo 11β -trihaloacetoxi, preferentemente trifluoroacetoxi, para obtener el correspondiente compuesto 11β -hidroxi libre que puede contener un grupo éster adicional en la posición 21.
 15. (ii) eliminación de un grupo 11β -trihaloacetoxi, preferentemente trifluoroacetoxi, juntamente con un sustituyente 9α -bromo, cloro o iodo por tratamiento del compuesto con una base débil para obtener $9\beta,11\beta$ -óxido-derivado que luego se



hace reaccionar con halogenuro de hidrógeno, preferentemente fluoruro de hidrógeno para obtener el correspondiente compuesto 9 α -halo (fluor)-11 β -hidroxi libre que puede contener un grupo éster adicional en posición 21, y

5. (iii) solvolisis selectiva de un grupo éster en posición 21 para convertir el compuesto 17 α ,21-diéster en el 17 α -monó éster correspondiente.

10. 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la acilación se conduce a la temperatura ambiente durante un período de una a tres horas.

15. 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que los componentes anhídrido trihaloacético y catalizador ácido libre del medio de acilación se emplean en cantidades de entre 1 y 5 ml y 50 a 150 mg respectivamente por gramo del 17 α -hidroxiesteroide.

20. 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que los 3 componentes del medio de acilación, o dos cualesquiera de ellos, se juntan antes del tratamiento del 17 α -hidroxi-esteroide.

25. 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación



- 4, caracterizado por el hecho de que los componentes catalizador ácido fuerte y ácido carboxílico del medio de acilación se mezclan uno con otro, se disuelve en ellos el 17 α -hidroxi-esteroide, y luego se incorpora el componente anhídrido trihaloacético.
- 5.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la mezcla que contiene el 17 α -hidroxi-esteroide se enfria por debajo de la temperatura ambiente antes de la incorporación del componente anhídrido trihaloacético.
- 10.
7. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que cada componente del medio de acilación se pone separadamente en contacto con el 17 α -hidroxi-esteroide.
- 15.
- 8.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizado por el hecho de que el componente anhídrido trihaloacético del medio de acilación es anhídrido trifluoroacético.
- 20.
- 9.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizado por el hecho de que el componente catalizador ácido fuerte del medio de acilación es un ácido no oxidante orgánico o mineral inorgánico.
- 25.



- 31 -

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que el catalizador ácido fuerte es ácido para-toluensulfónico.
5. 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que el catalizador ácido fuerte es ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido perclórico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
10. 12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizado por el hecho de que el componente ácido carboxílico del medio de acilación es un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado de cadena recta o ramificada, o un ácido carboxílico cicloalifático saturado o insaturado.
15. 13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que el ácido carboxílico alifático o cicloalifático contiene de 1 a 9 átomos de carbono.
20. 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado por el hecho de que el ácido carboxílico es ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido 2-metilvalérico, ácido caproico, ácido octanoico o ácido ciclopropilcarboxílico.



15. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por el hecho de que el componente ácido carboxílico del medio de acilación es un ácido carboxílico aromático o heterocíclico.

5.

16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por el hecho de que el ácido carboxílico es ácido benzoico.

10. 17. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, caracterizado por el hecho de que el compuesto inicial 17α -hidroxi-esteroide es un compuesto del tipo mono-hidroxi-progesterona, incluso 17α -hidroxi-progesterona, 16-metilen- 17α -hidroxi-progesterona, 16α -metil- 17α -hidroxi-progesterona y 16β -metil- 17α -hidroxi-progesterona.

15.

20. 18. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque el compuesto inicial 17α -hidroxi-esteroide es prednisona, 16α -metilprednisona, 16β -metilprednisona o los 21-ésteres de esos compuestos.

25. 19. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado por el hecho de que el compuesto inicial 17α -hidroxi-esteroide es un esteroide de la serie del pregnano que contiene, además del grupo 17α -

33 06 95

- 33 -



hidroxi, un grupo trihaloacetoxi en posición 11β y un grupo hidroxi, aciloxi, o carbalecoxilato inferior en la posición 21, y opcionalmente uno o más sustituyentes en otro lugar de la molécula.

5. 20. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado por el hecho de que el compuesto inicial 17α -hidroxi es un 11β -trihaloacetato, preferentemente 11β -trifluoroacetato, éster de betametasona, dexametasona, flumetasona, parametasona, prednisilona, 6α -metil-prednisolona o hidroocortisona, un análogo 9α -bromo o 9α -cloro de los compuestos 9α -fluor que anteceden, un 11β -trifluoroacetato-21-éster o 11β -trifluoroacetato-16,21-diéster de triamcinolona.

21. Procedimiento para la preparación de un 17α -éster de la serie del pregnano.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 33 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 AGO. 1966

p. a.

JAIMÉ ISERN
A. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA