



62

Case 902

330696

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE
11 β -HIDROXI-17 α -ALCANOILLOXI INFERIOR DE LA SERIE DEL
PREGNANO", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD., resi-
dente en Winkelriedstrasse 56, LUCERNA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de 17 α -ésteres de la serie del pregnano.

Es conocido en la técnica de los esteroides que mu-
chos 17 α -ésteres de la serie del pregnano presentan valiosa
5. actividad terapéutica en calidad de agentes anti-inflamatorios.
Se incluyen entre tales compuestos, por ejemplo, los derivados
17 α -mono-éster y 17 α ,21-di-éster de esteroides anti-inflama-
torios tan importantes como la prednisolona y sus análogos 17
y 16 β -metil y 9 α -halo. Particularmente se ha descubierto que
10. el 17 α -valerato de 9 α -fluor-16 β -metil-prednisolona, es un

**POOR
QUALITY**



agente anti-inflamatorio tópico extremadamente potente.

Es, por lo tanto, objeto de la presente invención proveer un método simple y directo para la preparación de 17-ésteres de la serie del pregnano terapéuticamente activos, con
5. rendimiento elevado y uniforme.

Se refiere, por lo tanto, la presente invención, a un procedimiento para la preparación de 17 α -ésteres de la serie del pregnano que comprende tratar un éster 11 β -trihaloacetoxi-17 α -alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano en un
10. alcohol inferior con una sal de un ácido que tiene un pKa que se encuentra comprendido dentro del intervalo que va desde aproximadamente 2,3 hasta aproximadamente 7,3, por lo cual el agrupamiento 11 β -trihaloacetoxi queda solvolizado selectivamente transformándose en un grupo hidroxilo libre.

La presente invención se basa en el descubrimiento que el agrupamiento trihaloacetoxi C-11 se convierte fácilmente en un grupo hidroxilo libre al tratarlo en solvolisis promovida por sal tal como se describe más arriba. No se observa solvolisis significativa en C-17 durante la reacción, y el 17 α -
20. éster deseado se obtiene con alto rendimiento. Además, los agrupamientos éster distintos del trihaloacetoxi que pudieran hallarse presentes en otros lugares de la molécula, permanecen sin ser perturbados durante la reacción.

Son materiales iniciales muy adecuados aquellos que
25. tienen además de los agrupamientos éster precedentemente mencionados en C-11 y C-17 un agrupamiento alcanoiloxi inferior en



- C-21. Al tratar estos materiales iniciales de acuerdo con la presente invención, se obtienen los correspondientes ésteres 11β -hidroxi 17α , 21-di-alcanciloxi inferior que pueden convertirse fácilmente empleando métodos conocidos en los correspondientes 17α -mono-ésteres. Antes de la presente invención, se reconocía que la esterificación de 11β , 17α , 21-trioles resultaba normalmente en la formación de 21-mono-ésteres; que bajo condiciones más rigurosas, se formarían 11β , 21-di-ésteres; y bajo condiciones todavía más rigurosas podrían prepararse 11β , 17α , 21-triésteres. No se ha descrito hasta ahora ningún método que permitiera la esterificación selectiva de los grupos 17α y 21-hidroxi en presencia de un grupo hidroxi libre en C-11. Además, no se conoce método alguno por el cual pueda llevarse a cabo la solvolisis selectiva de un grupo éster en C-11 en un 11β , 17α , 21-tri-aciloxi esteroide.

La solvolisis de la presente invención se conduce preferentemente a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente.

- El material inicial para el procedimiento de la presente invención, es según se indica más arriba, un éster 11β -trihaloacetoxi- 17α -alcanciloxi inferior de la serie del progano. La expresión "trihaloacetoxi", significa, en este caso, los agrupamientos trifluor-, tricloro-, tribromo- y triiodoacetoxi, o agrupamientos trihaloacetoxi mixtos, tales como, por ejemplo fluordicloroacetoxi, diclorofluoroacetoxi, fluordibromoacetoxi, y similares. Sirven particularmente los ésteres trifluor



1965

- 4 -

acetoxi. La expresión "alcanoihoxi inferior", significa agrupamientos alcanoihoxi de cadena recta o ramificada cuya porción alcanoihoxi contiene de 1 a 9 átomos de carbono. Los agrupamientos alcanoihoxi inferior típicos son, con fines meramente ilustrativos y sin que ello constituya limitación de la generalidad de lo que antecede, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi y valeriloxi, heptoiloxi y similares.

El término "serie del pregnano", significa que el procedimiento de la presente invención es de aplicación general. Por supuesto que puede emplearse como material inicial cualquier esteroide de la serie del pregnano (incluso los derivados 19-nor) que tenga un grupo 11β -trihaloacetoxi y un agrupamiento alcanoihoxi inferior en C-17, dado que los grupos funcionales situados en otras posiciones del número esteroide no son perturbados en absoluto durante la reacción. Frecuentemente el éster inicial, tendrá además de los substituyentes precedentemente especificados un óxigeno cetónico o función hidroxil en la posición 3. Asimismo, pueden hallarse substituyentes tales como agrupamientos hidroxil, ceto, halógeno, éter y alcohol inferior, en otras posiciones del grupo esteroide tales como las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 16 y 20. Cuando se hallan presentes grupos hidroxil libres, pueden convertirse en grupos éster, dado que, según se ha destacado en lo que antecede, tales agrupamientos no sufren perturbaciones durante la hidrólisis selectiva en C-11. El éster inicial puede hallar-



se completamente saturado o pueda tener uno o más dobles enlaces, por ejemplo en las posiciones 1:2, 3:4, 4:5 y/o 5:6.

Entre los 17α -ésteres más valiosos que se preparan de acuerdo con el procedimiento de la presente invención

5. se encuentran los derivados de ésteres iniciales que tienen un doble enlace en la posición 4:5 o en las posiciones 1:2 y 4:5; un grupo ceto en posición 3; un grupo ceto en posición 20; y un halógeno, especialmente fluor en las posiciones 6 y/o 9. Son particularmente convenientes los ésteres derivados
10. de materiales iniciales que contienen, además de lo que antecede un grupo metilo ($\alpha\beta$) en posición 16 o un grupo metilo o aciloxi (α) en las posiciones 6 ó 16. Esteres típicos de este grupo son, a simple título ilustrativo, los ésteres de esteroides anti-inflamatorios tan importantes como la prednisona,
15. 6α -metilprednisona betametasona, dexametasona, triamcinolona, 6α -fluor-triamcinolona, flumetasona y parametasona.

- Los materiales iniciales del tipo del éster de 11β -trihaloacetoxi- 17α -alcaniloxi inferior precedentemente descritos son compuestos, en general, bien conocidos, y que
20. pueden prepararse por métodos convencionales del arte de los esteroides.

- Convenientemente, por ejemplo los materiales iniciales constituidos por el tri-éster 11β -trihaloacetoxi- 17α , 21 -di-alcaniloxi inferior pueden obtenerse a partir de los
25. correspondientes monoésteres 11β - 17α -dihidroxi- 21 -alcanil-



- loxi inferior tratando primero al mono-éster en piridina a la temperatura de aproximadamente -20 grados centigrados con un anhídrido trihaloacetico. El di-éster 17 α -hidroxi-11 β -trihaloacetoxi-21-alcanoihoxi inferior así producido se somete
5. luego a esterificación adicional para introducir en C-17 el agrupamiento alcanoihoxi inferior. Ello puede lograrse fácilmente tratando el di-éster a temperatura ambiente con un ácido alcanoihoxi inferior y su anhídrido en presencia de un catalizador ácido fuerte tal como el ácido paratolueno-sulfónico
10. o mediante el tratamiento de dicho di-éster con anhídrido trifluoroacético y un ácido alcanoihoxi inferior a la temperatura de alrededor de 80 grados centigrados.

- Pueden emplearse cualquier sal de un ácido orgánico o inorgánico que tenga un pKa comprendido dentro del intervalo especificado y que sea soluble en el medio de reacción.
15. Las sales de ácido que tengan valores de pKa superiores o inferiores han resultado proporcionar en la práctica una conversión muy mala del grupo 11 β -trihaloacetoxi en grupo hidroxi libre o bien hidrolizar simultáneamente los agrupamientos
20. éster deseados de las posiciones 17 y 21.

- La sal empleada en el procedimiento de la presente invención, es preferentemente una sal de metal alcalino o alcalino térreo de un ácido cuyo pKa se encuentra dentro del intervalo comprendido entre aproximadamente 2,3 y 7,3. Los términos "metal alcalino" y "metal alcalino térreo", abarcan to-
- 25.



dos los metales comprendidos dentro de los grupos Ia y IIIa de la tabla periódica de los elementos, lo que incluye, por ejemplo, litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, berilio, magnesio, calcio, estroncio y bario.

5. Las sales de cualquier de estos metales, y especialmente el sodio y el potasio, con ácidos orgánicos o inorgánicos que tengan un valor pKa comprendido dentro del intervalo especificado, resultan enteramente satisfactorias para el procedimiento de la presente invención. Típicas de las sales aplicables en el procedimiento indicado, son, por ejemplo el bicarbonato de potasio, fosfato disódico, acetato de calcio, azida de sodio, benzoato de magnesio, formato de sodio, nitrito de litio, valerato de bario, salicilato de potasio, citrato trisódico, glicinato de potasio y trifluoroacetato de sodio.
10. Las sales de sodio y potasio del ácido hidrazoico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético resultan especialmente adecuadas.
15. Las sales de sodio y potasio del ácido hidrazoico, ácido fórmico y ácido trifluoroacético resultan especialmente adecuadas.

Tal como se ha destacado en lo que antecede, la solvolisis selectiva de acuerdo con la presente invención, se practica en una solución en alcohol inferior. La expresión

20. "alcohol inferior" abarca los alcoholes de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo el metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol. El metanol ha resultado particularmente adecuado. Dado que la presencia de cantidades sustanciales de agua en el alcohol inferior empleado reduciría la solubilidad del éster

25. alcohol inferior empleado reduciría la solubilidad del éster



inicial en la mezcla de reacción, retardando innecesariamente de ese modo la velocidad de reacción, el alcohol inferior se encontrará convenientemente en estado relativamente anhidro.

- En una realización preferida del procedimiento de
5. la presente invención, se practica la solvolisis selectiva, disolviendo el éster inicial (por ejemplo, el 11 β -trifluoracetato-17 α -valerato-21-acetato de betametasona en aproximadamente 50 volúmenes) es decir 50 centímetros cúbicos de disolvente por gramo de esteroide) del alcohol inferior deseado (metanol, por ejemplo). A esta solución, se agrega luego
 10. la sal (azida de sodio, por ejemplo). Dado que la sal funciona en la reacción como promotor en la solvolisis, puede emplearse en cantidades relativamente pequeñas. Por ser necesaria acción moderadora también porque la solvolisis del grupo
 15. 11-trifluoracetato puede no completarse si el medio se vuelve ácido, se ha resultado conveniente en la práctica, emplear excesos de sal que varía desde 1 a 10 veces el peso del sustrato esteroide. A continuación de la adición de sal la mezcla de
 20. reacción se agita a la temperatura ordinaria hasta terminar la solvolisis, lo cual, según el esteroide tratado, el disolvente elegido y la sal empleada, exige generalmente de 1 a 24 horas.

- Terminada la reacción, el éster resultante (17 α -valerato-21-acetato de betametasona en el experimento bosque-
25. jado más arriba) precipita fácilmente de la mezcla de reacción



por adición de agua. El éster crudo puede entonces aislarse por filtración y purificarlo desde un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos adecuados, tales como por ejemplo acetona, dioxano, metanol, hexano, o acetona-hexano.

5. Los $17\alpha, 21$ -di-ésteres que pueden prepararse por el procedimiento de la presente invención, independientemente de su aplicación como agentes anti-inflamatorios per se, sirven como intermediarios valiosos para la preparación de los 17α -monoésteres correspondientes, muchos de los cuales son
10. conocidos como anti-inflamatorios tópicos extremadamente potentes. Esta conversión se realiza fácilmente por métodos convencionales tales como el tratamiento del di-éster (17α -valerato 21 -acetato de betametasona, por ejemplo) en solución metanólica con ácido perclórico a una temperatura de alrededor
15. de 0 grados centígrados. Tal tratamiento hidroliza completamente el agrupamiento éster en C- 21 y el 17α -mono-éster resultante (17α -valerato de betametasona en el caso ilustrado) se recupera y purifica fácilmente empleando técnicas convencionales.
20. Aún cuando los materiales iniciales empleados en el proceso de la presente invención se han descrito como poseyendo agrupamientos alcanciloxi inferior en las posiciones 17 y (posiblemente) 21 , resultaría evidente que pueden hallarse presentes ésteres de otros tipos en una o ambas de esas po-
25. siciones. Sería evidente, por ejemplo, que podrían emplearse



5. materiales iniciales que tengan agrupamientos éster carbonato inferior tales como carbometoxi, carbetoxi, carbopropoxi o carbobutoxi en C-17 o C-21. Además, pueden hallarse presentes otros agrupamientos éster de ácido carboxílico de hidroxar-buro tales como benzoiloxi, fenilpropioniloxi y ciclohexil-carboxi en las posiciones 17 y/o 21.

E J E M P L O 1

10. Preparación de los tri-ésteres 11 β -trihaloaceto-xi-17 α , 21-di-alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano.

a) Esterificación del grupo 21-hidroxi

15. Agregar 1 gramo de betametasona a una solución de 5 mililitros de piridina y 1 mililitro de anhídrido acético. De-jar que la mezcla de reacción permanezca a la temperatura or-dinaria durante 18 horas aproximadamente. Diluir la mezcla de reacción con agua y separar el precipitado por filtración. Re-
20. cristalizar desde metanol acuoso para obtener 21-acetato de betametasona puro.

b) Introducción del grupo 11-trihaloacetoxi

25. Con la temperatura mantenida alrededor de -20 grados centígrados, agregar 5 mililitros de anhídrido trifluoroacético a 50 mililitros de piridina anhidra seguida de 5 gramos de 21-



acetato de betametasona. Agitar durante 30 minutos aproximadamente. Verter la mezcla de reacción en 500 mililitros de agua helada que contiene 44 mililitros de ácido clorhídrico concentrado. Proseguir la agitación durante 30 minutos adicionales.

5. Separar el precipitado por filtración lavando el precipitado con agua hasta reacción neutra. Desechar el precipitado a la temperatura de 50 grados centígrados y recrystalizar desde metanol acuoso para obtener 11 β -trifluoracetato -21-acetato de betametasona.

10. c) Esterificación del grupo 17 α -hidroxi

A una mezcla de 10 mililitros de ácido valérico y 4 mililitros de anhídrido trifluoroacético, agregar 1 gramo de 11 -trifluoroacetato -21-acetato de betametasona y calentar a

15. la temperatura de aproximadamente 80 grados centígrados durante una hora. Verter la mezcla de reacción en 120 mililitros de agua caliente y calentar en baño de vapor de agua durante 30 minutos aproximadamente. Enfriar la mezcla de reacción y extraer el cloruro de metileno. Lavar el extracto con agua,

20. carbonato de potasio acuoso al 10 por ciento y nuevamente con agua. Desechar el extracto con sulfato de magnesio anhidro y concentrar hasta sequedad bajo vacío. Colocar el extracto crudo sobre 100 gramos de gel de sílice y levigar con porcentaje creciente de éter en hexano combinando las fracciones iguales.

25. Evaporar el levigado combinado hasta sequedad y recrystalizar



desde acetano-hexano para obtener 11β -trifluoacetato- 17α -valerato-21-acetato de betametasona.

Resultará evidente para quienes son expertos en el arte de los esteroides que las técnicas de esterificación descritas en el ejemplo que antecede son perfectamente convencionales y de aplicación general. Mediante el empleo, por lo tanto, de los anteriores procesos (a), (b) y (c), y seleccionando sustratos 11β , 17α , 21-trihidroxi y ácidos o anhídridos de acilación apropiados, puede prepararse cualquier triéster 11β -trihaloacetoxi- 17α , 21-di-alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano.

Alternativamente, en cambio, pueden prepararse triésteres 11β -trihaloacetoxi- 17α , 21-di-alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano mediante el procedimiento siguiente que es particularmente ventajoso cuando se desea preparar triésteres cuyos agrupamientos ésteres de las posiciones 17 y 21 se derivan de un mismo ácido alcanoico inferior.

EJEMPLO 2

Preparación alternativa de triésteres 11β -trihaloacetoxi- 17α , 21-di-alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano.

a) Introducción del grupo 11 -trihaloacetoxi

A una mezcla de 4 mililitros de anhídrido trifluora-



100. 1965

- cético en 20 mililitros de piridina anhidra mantenida a la temperatura de -20 grados centigrados, agregar dos gramos de betametasona y agitar 30 minutos. Verter la mezcla de reacción en 200 mililitros de agua fría que contenga 17,6 mililitros de ácido clorhídrico concentrado. Agitar durante 1 hora; filtrar y
5. desecar al aire a la temperatura de 40 grados centigrados. Disolver el precipitado seco en metanol acuoso al 10 por ciento, agregar 0,1 parte en peso de ácido para-tolueno-sulfónico monohidrato y agitar a la temperatura ordinaria durante 2 horas.
10. Diluir con 80 mililitros de agua, filtrar y secar al aire a la temperatura de 40 grados centigrados. Purificar el 11 β -trifluoroacetato de betametasona por recristalización desde acetona-hexano.
- Alternativamente, puede prepararse el monoéster 11-
15. trihaloacetato mediante la hidrólisis ácida del di-éster 11 β -trihaloacetoxi-21-alcanoiloxi inferior preparado de acuerdo al ejemplo 1 (a) y (b). Así, podría agregarse 1 gramo de 11-trifluoroacetato-21-acetato de betametasona, por ejemplo, a una solución de 1,75 mililitros de ácido perclórico acuoso al 70
20. por ciento en 68,25 mililitros de metanol. Agitar la mezcla de reacción a la temperatura ordinaria durante 17 horas y verter en 700 mililitros de agua fría. Separar el 11 β -trifluoroacetato de betametasona precipitado por filtración y secar al aire a la temperatura de 40 grados centigrados. Purificar por
25. recristalización desde acetona-hexano.



b) Esterificación de grupos 17 y 21 -hidroxi

5. A una mezcla de 15 mililitros de anhídrido propiónico, 15 mililitros de ácido propiónico y 1 gramo de ácido para toluenosulfónico monohidrato, agregar 1 gramo de 11 β -trifluoroacetato de betametasona. Agitar a la temperatura ordinaria durante 48 horas. Verter la mezcla de reacción en 500 mililitros de agua y calentar en baño de vapor de agua durante 4 horas. Enfriar la mezcla de reacción y decantar los líquidos. Disolver los insolubles en cloruro de metileno. Lavar con bicarbonato de sodio acuoso al 10 por ciento, luego con agua. Desechar con sulfato de magnesio anhidro. Concentrar la solución a sequedad bajo vacío. Purificar el residuo por levigación desde una columna de sílice gelatinosa empleando porcentajes crecientes de éter en hexano y combinando fracciones iguales. Evaporar el levigado combinado hasta sequedad y cristalizar el 11-trifluoroacetato-17 α , 21-dipropionato de betametasona desde metanol acuoso.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 3

20. Solvólisis de 11 β -trifluoroacetato-17 α -valerato-21-acetato de betametasona

25. A una solución de 1 gramo de 11-trifluoroacetato-17 α -valerato-21-acetato de betametasona en 45 mililitros de metanol, agregar 10 gramos de azida de sodio y agitar a la tempera-



5. tura ordinaria durante 1 hora. Verter la mezcla de reacción en 450 mililitros de agua fría, filtrar y secar al aire a la temperatura de 60 grados centigrados. Purificar el 17 α -valerato-21-acetato de betametasona crudo por recristalización desde acetona-hexano.

E J E M P L O 4

Solvólisis del 11 β -trifluoacetato-17 α , 21-dipropionato de betametasona

10.

A una suspensión de 10 gramos de formato de potasio en 40 mililitros de etanol, agregar 1 gramo de 11 β -trifluoroacetato-17 α , 21-dipropionato de betametasona (preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 o del ejemplo 2).

15.

Agitar a la temperatura ordinaria durante 1 hora. Verter la mezcla de reacción en agua fría. Separar el precipitado por filtración y secar al aire a la temperatura de 60 grados centigrados. Purificar el 17 α , 21-dipropionato de betametasona crudo por recristalización desde acetona-hexano.

20.

E J E M P L O 5

Solvólisis del 11 β -trifluoacetato-17 α , 21-dibutirato de betametasona

25.

Agregar 1 gramo de 11 β -trifluoroacetato-17 α , 21-di-



1965

- 16 -

- butirato de dexametasona (preparado según el procedimiento del ejemplo 1 o el ejemplo 2), a una suspensión de 10 gramos de benzoato de sodio en 45 mililitros de etanol. Agitar a la temperatura ordinaria durante 1 hora. Verter la mezcla de reacción en agua fría. Separar el precipitado por filtración y secar al aire a la temperatura de 60 grados centígrados. Purificar el 17 α , 21-dibutirato de dexametasona crudo por recristalización desde metanol acuoso.

10. EJEMPLO 6

Solvólisis del 11 β -trifluoroacetato-17 α -octanoato-21-acetato de flumetasona

15. A una suspensión de 10 gramos de nitrato de potasio en 50 mililitros de propanol, agregar 1 gramo de 11 β -trifluoroacetato-17 α -octanoato-21-acetato de flumetasona (preparada según el procedimiento del ejemplo 1). Agitar a la temperatura ordinaria durante 6 horas y verter la mezcla de reacción en 500 mililitros de agua fría separando el precipitado por filtración. Desecar el 17 α -octanoato-21-acetato de flumetasona crudo en el aire a 60 grados centígrados, y purificar por recristalización desde metanol acuoso.

EJEMPLO 7

25. Solvólisis del 11 β -trifluoroacetato-17 α -propionato-21-butilato de parametasona



5. Agregar 1 gramo de 11β -trifluoroacetato- 17α -propionato-21-butilato de parametasona (preparado según el procedimiento del ejemplo 1) a una suspensión de 10 gramos de butirato de sodio en 40 mililitros de metanol. Agitar a la temperatura ordinaria durante 13 horas. Verter la mezcla de reacción en agua fría. Separar el precipitado por filtración y secar al aire a la temperatura de 60 grados centígrados. Purificar el 17α -propionato-21-butilato de parametasona crudo por recristalización desde metanol acuoso.

10.

E J E M P L O 8

Solvólisis del 11β -tricloroacetato- 17α -21-dipropionato de Prednisolona

15. A una solución de 1 gramo de 11β -tricloroacetato- 17α -21-dipropionato de prednisolona (preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 o el ejemplo 2) en 45 mililitros de metanol, agregar 10 gramos de azida de sodio y agitar a la temperatura ordinaria durante 6 horas. Verter la mezcla de reacción en 500 mililitros de agua fría, filtrar y secar al aire el precipitado a la temperatura de 60 grados centígrados. Purificar el 17α , 21-dipropionato de prednisolona crudo por recristalización desde acetona-hexano.
- 20.



E J E M P L O 9

Solvólisis del 11 β -trifluoracetato-16 α , 21-dipropionato-17 α -valerato de triamcinolona

5. A una suspensión de 10 gramos de formato de potasio en 40 mililitros de metanol, agregar 1 gramo de 11 -trifluoracetato -16 α , 21-dipropionato-17 α -valerato de triamcinolona (preparado según el procedimiento del ejemplo 1; observese que la diesterificación en las posiciones 16 y 21 ocurre en la
10. etapa (a)). Agitar a la temperatura ordinaria durante 1 hora. Verter la mezcla de reacción en agua fría. Separar el precipitado por filtración y secar al aire a la temperatura de 60 grados centígrados. Purificar el 16 α , 21-dipropionato-17 α -valerato de triamcinolona crudo por recristalización desde metanol acuoso.
- 15.

La conversión de los 17 α , 21-diésteres preparados por la solvolisis ilustrada en los ejemplos que anteceden en los 17 α -monoésteres correspondientes, puede realizarse fácilmente mediante la siguiente técnica convencional.

20.

E J E M P L O 10

Preparación de 17 -monoésteres

25. Agregar 1 gramo de 17 -valerato-21-acetato de bometasona a una solución de 7 mililitros de ácido perclórico



acuoso al 70 por ciento en 68 mililitros de metanol mantenido a una temperatura de alrededor de 0 grados centigrados. Agitar la mezcla de reacción durante 48 horas aproximadamente. Verter la mezcla de reacción en 700 mililitros de agua fría. Separar

5. el precipitado por filtración; secar al aire a la temperatura de 40 grados centigrados y purificar el 17 α -valerato de betametasona crudo por recristalización desde acetona-hexano.

En resumen la patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran como nuevas y de propia invencion las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud estadounidense núm. 483,810 del 30 de Agosto de 1.965.

5. 1.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de 11β -hidroxi- 17α -alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano caracterizado porque comprende tratar un éster de 11β -trihaloacetoxi- 17α -alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano en un alcohol inferior con una sal de un ácido que
10. tiene un pKa que se encuentra comprendido dentro del intervalo de aproximadamente 2,3 a aproximadamente 7,3 por lo cual el agrupamiento 11β -trihaloacetoxi se solvoliza selectivamente transformándose en un grupo hidroxil libre.
15. 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el material inicial es un éster de 11β -trihaloacetoxi- 17α , 21-di-alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano.
20. 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual el 17α , 21-diester obtenido es hidrolizado transformándolo en el 17α -monoéster correspondiente.



- 4.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual el agrupamiento trihaloacetoxi es un agrupamiento trifluoracetoxi.
5. 5.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual el éster de 11β -trihaloacetoxi- 17α -alcanoilo inferior es 11β -trifluoracetato- 17α -valerato-21-acetato de betametasona, 11β -trifluoracetato- 17α , 21-dipropionato de betametasona, 11β -trifluoracetato- 17α -21-dibutirato de dexametasona, 11β -trifluoracetato- 17α -octanoato-21-acetato de flumetasona, 11β -trifluoracetato- 17α -propionato-21-butilato de parametasona, 11β -trifluoracetato- 17α , 21-dipropionato de prednisolona o 11β -trifluoracetato- 17α -valerato-21-carbetoxilato de betametasona.
10. 6.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual dicha sal es una sal de metal alcalino o alcalino térreo.
15. 7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual el metal alcalino es sodio o potasio.
20. 8.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden en el cual dicha sal es la sal de sodio o potasio de ácido hidrazoico, ácido fórmico o ácido trifluoroacético.
25. 9.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las



reivindicaciones que anteceden, en el cual la sal se emplea en un exceso que varía de 1 a 10 veces el peso del sustrato de esteroide.

5. 10.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden en el cual el alcohol inferior es metanol.

10. 11.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden en el cual el medio de reacción es sustancialmente anhidro.

15. 12.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de 11 β -hidroxi-17 α -alcanoiloxi inferior de la serie del pregnano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 de Agosto de 1.966

p. a.

JAIMÉ ISERN

J. R. Rodríguez

Firmado: JOSE RODRIGUEZ