



Case G.246

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTEROIDES", a favor  
de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, residen-  
te en MILAN (Italia), Largo G. Donogani 1-2

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

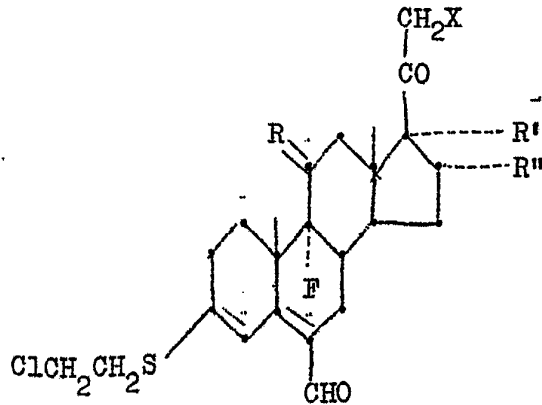
Este invento se refiere a un procedimiento para  
la preparación de nuevos derivados de esteroides útiles  
en terapéutica. Más particularmente, el invento se refiere  
a un procedimiento para preparar nuevos compuestos que tienen  
5. la fórmula estructural siguiente:

**POOR  
QUALITY**



= 2 =

5.



10.

en la que

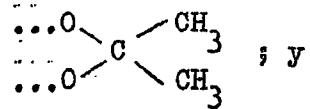
R se elige en el grupo constituido por  $\alpha\text{H}(\beta\text{OH})$  y O;

R' es  $\alpha\text{OH}$ ;

R'' se elige en el grupo constituido por H,  $\alpha\text{OH}$  y  $\alpha\text{CH}_3$ ;

15.

R' y R'' pueden ser parte del grupo



X se elige en el grupo constituido por H y OY (donde Y es el radical de un ácido orgánico monocarboxílico o dicarboxílico con 1 a 9 átomos de carbono).

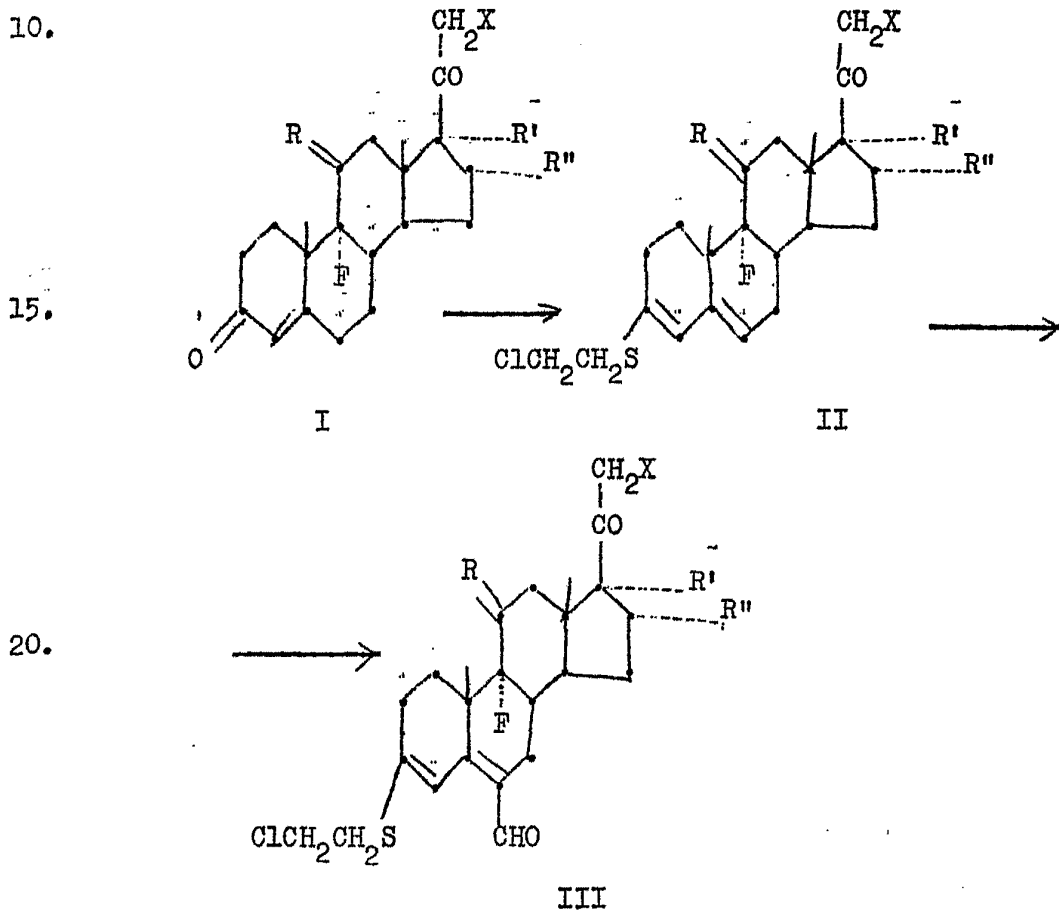
20.

Los productos preparados por el procedimiento de este invento manifiestan buena actividad antiinflamatoria por vía tópica y por lo tanto son útiles en terapéutica



Los compuestos preparados por el procedimiento de este invento que tienen la fórmula anterior pueden obtenerse a partir de los correspondientes 3-ceto-4-pregnenos, que se hacen reaccionar primeramente con beta-cloroetilmercaptano, en presencia de un catalizador ácido, y a continuación se formilan.

El procedimiento de este invento puede representarse por el esquema siguiente:





Mas detalladamente, el procedimiento de este in-  
vento consiste en hacer reaccionar el 3-ceto-4-pregneno de  
partida, que tiene la fórmula I anterior, con beta-cloroetil-  
mercaptano, en solución en un disolvente orgánico apropiado  
5. y en presencia de un catalizador ácido, como el clorhidrato  
o el sulfato de piridina, el ácido p-toluensulfónico o el  
ácido sulfúrico. La reacción se efectúa preferentemente en  
atmósfera anhidra, a la temperatura de ebullición del disol-  
vente utilizado y por un período de 10 a 30 horas. De la  
10. mezcla reaccional se separa, según las técnicas conocidas,  
3-(2'-cloro-etiltio)-3,5-pregnadiono de la fórmula II, que  
luego se disuelve en un disolvente orgánico que contenga  
cloro, como tricloroetileno, cloroformo, dicloroetano,  
tetracloruro de carbono o una formamida. La solución obte-  
15. nida se hace reaccionar con una formamida como una dialquil-  
formamida (por ejemplo dimetilformamida o metiletilformamida),  
una alquilarilformamida (por ejemplo, metilfenilformamida) o  
una formamida cíclica en la que el átomo de nitrógeno sea un  
miembro de un anillo cíclico (por ejemplo, formilpiperidina),  
20. y un agente clorante, como el oxiclорuro de fósforo, el  
fosgeno, el pentacloruro de fósforo, el cloruro de tionilo  
y sus análogos. La formamida utilizada puede añadirse direc-  
tamente a la solución del esteroide o en solución en un  
disolvente orgánico que contenga cloro (de preferencia, uno  
25. de los mencionados antes).



= 5 =

La reacción se efectúa a temperatura de 0 a 30°C, de preferencia a la temperatura del ambiente, y en un período de 1 a 5 horas.

5. La mezcla reaccional obtenida se somete a hidrólisis alcalina suave, de preferencia con una solución acuosa de acetato sódico, y los productos obtenidos se aíslan por extracción con un disolvente idóneo y purificación sucesiva, de preferencia mediante cristalización o cromatografía.

10. Si los productos obtenidos por el procedimiento de este invento contienen el grupo 21-aciloxi, pueden ser transformados en los correspondientes productos 21-hidroxi por hidrólisis alcalina.

Productos típicos preparados por el procedimiento de este invento son:

15. el 21-acetato de 3-(2'-cloroetil)tio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona,  
el 21-acetato de 3-(2'-cloro-etiltio)-5-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-17alfa,21-diol-11,20-diona,  
el 21-acetato de 3-(2'-cloroetil)tio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-20-ona,  
20. el 21-hexanoato de 3-(2'-cloroetil)tio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona,  
la 16,17-acetonida de 3-(2'-cloro-etiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,17alfa-triol-20-ona

25. y



el 21-acetato de 3-(2'-cloroetil-tio)-6-formil-9alfa-fluoró-  
-16alfa-metil-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona:

Productos típicos de este invento son también  
otros derivados 21-acílicos, en los cuales el acilo es el  
5. radical de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 9  
átomos de carbono, en particular el 21-propionato, el  
21-butilato, el 21-valerato, el 21-caproato, el 21-octanoato  
el 21-hemisuccinato y el 21-ciclopentilpropionato.

Los productos de este invento manifiestan buena  
10. actividad antiinflamatoria, y en particular muestran disocia-  
ción entre la actividad antiinflamatoria local y la  
sistémica, sin presentar efectos colaterales indeseados como  
los que normalmente aparecen con los productos administrados  
por la vía sistémica.

15. La actividad antiinflamatoria de los productos de  
este invento se ha determinado por el método descrito por  
Robert A. y col. (Acta Endocrinol. 25, 1957, pág. 105-112)  
en grupos de ratas albinas de 8 a 10 animales cada uno. Las  
administraciones se efectuaron por: 1) vía local (bolsa de  
20. Selye) en una sola vez, 2) vía local, a diario, y 3) vía oral,  
a diario.

En la tabla que sigue se indican, comparándolos  
con los de la dexametasona, los índices de la dosis efectiva  
50, o sea la dosis, expresada en microgramos, que inhibe el  
25 50% del exudado inflamatorio respecto a los controles no  
tratados.



= 7 =

TABLA

Compuestos	DE 50		
	via local, una vez, en microgramos	via local, a diario, en microgramos/día	via oral, a diario, en microgramos/día
5. Dexametasona	184	0,56	4,24
21-acetato de 3-(2'-cloroetil-tio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadion-17alfa,21diol-11,20-diona	30	0,6	> 100
10. 21-acetato de 3-(2'-cloroetil-tio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadion-11beta,17alfa,21-triol-20-ona	19	0,39	> 300
15. 21-acetato de 3-(2'-cloroetil-tio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadion-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-20-on-16,17-acetonida	10	0,5	> 300

Las indicaciones clínicas son, de preferencia: enfermedades cutánea, eczema, psoriasis, urticaria, síndromes alérgicos, artritis reumática, reumatismo articular, artritis urática, síndromes nefróticos, conjuntivitis, 20. oftalmía, sinovitis y estados de shock.

Los productos de este invento pueden administrarse preferentemente por vía local o tópica.



Las composiciones terapéuticas comprenden uno o más de los productos de este invento con cierta cantidad de vehículo farmacéuticamente aceptable, líquido o sólido. Las composiciones pueden prepararse en forma de polvos, pomadas,

5. ungüentos, soluciones o emulsiones u otras formas empleadas de ordinario para tal fin. Pueden utilizarse excipientes, entre los cuales los más apropiados son el almidón, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y sus análogos.

- Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin  
10. limitarlo.

EJEMPLO 1

21-Acetato de 3-(2'-cloroetiltilio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadion-11beta,17alfa,21-triol-20-ona

15. Se disuelve 1 g de 21-acetato de 9alfa-fluoro-4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona en 30 cc de benceno anhidro y a la solución hirviente se añaden 0,5 cc de beta-cloroetilmercaptano, 75 mg de clorhidrato de piridina y 1,3 cc de etanol anhidro. Se somete la mezcla reaccional a reflujo durante 20 horas y se va eliminando por medio del  
20. aparato de Marcusson el agua formada durante la reacción. Se enfría la mezcla reaccional, se añade 1 cc de piridina, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente hasta sequedad. El residuo de 1,1 g, constituido por 21-acetato bruto de 3-(2'-cloroetiltilio)-



= 9 =

- 9alfa,fluoro-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona (adsorción ultravioleta en 268 milimicras), se disuelve en 5 cc de metilformamida y 3 cc de cloroformo y se añade esta solución al reactivo preparado haciendo reaccionar durante
5. 30 minutos y a la temperatura ambiente 2 cc de dimetilformamida en 2 cc de cloroformo con 1 cc de oxiclorigeno de fósforo. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 3 horas, se la enfría en hielo, se le añaden 2 g de acetato sódico, se la diluye con agua y se extrae el esteroide con acetato de etilo. Se lavan los extractos con una
10. solución de bicarbonato sódico al 5% y luego con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta sequedad. El residuo obtenido, después de cristalizado en acetona/éter/éter de petróleo, da 250 mg de
15. 21-acetato de 3-(2'-cloroetiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona, fundente a 227-232°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  = 243 y 338 milimicras;  $\epsilon = 9,000$  y 15,400;  $[\alpha]_{\text{D}} = -7^\circ$  (c = 1% en dioxano).
20. 200 mg del 21-acetato de 3-(2'-cloroetiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona se suspenden en 10 cc de alcohol metílico y 5 cc de cloroformo, en atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión se añaden 50 mg de hidróxidopotásico disueltos en 1 cc de agua. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante
25. 7 minutos y en este tiempo se obtiene la disolución del



5. producto de partida y la precipitación del 21-alcohol correspondiente. Se neutraliza la mezcla con 0,05 cc de ácido acético, se la concentra hasta pequeño volumen y se la diluye con agua. Se filtra el producto precipitado, se le lava con agua y se le seca en la estufa, lo que da 100 mg de 3-(2'-cloro-etiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadion-11beta,17alfa,21-triol-20-ona, que, cristalizada en acetona, funde a 241-242°C;  $\lambda_{C_2H_5OH}^{max}$  = 244 y 339 milimicras;  $\epsilon$  = 10,550 y 18,800;  $[\alpha]_D = -50,5^{\circ}$  (c = 1% en dioxano).
- 10.

#### EJEMPLO 2

#### 21-Acetato de 3-(2'-cloroetiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadion-17alfa,21-diol-11,20-diona

15. Se disuelve 1 g de 21-acetato de 9alfa-fluoro-cortisona en 20 cc de benceno anhidro. Se somete la solución a reflujo y se va eliminando con el aparato de Marcusson el agua formada durante la reacción. Luego se añaden 0,5 cc de beta-cloroetilmercaptano, 75 mg de clorhidrato de piridina y 1,3 cc de alcohol etílico anhidro. Se somete la mezcla
20. reaccional a reflujo durante 20 horas, se la enfría hasta la temperatura ambiente y, después de añadirle 1 cc de piridina se la lava con agua, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se la evapora hasta sequedad. Se obtienen 1,1 g de un resi-



- duo con una absorción ultravioleta en 268 milimicras y constituido por 21-acetato bruto de 3-(2'-cloroetiltio)-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-17alfa,21-diol-11,20-diona. Se disuelve este producto en 5 cc de dimetilformamida y se añade la solución al reactivo preparado, haciendo reaccionar durante 30 minutos y a la temperatura ambiente 2 cc de dimetilformamida en 2,5 cc de triclorina con 1 cc de oxiclorigenato de fósforo. Se hace reaccionar la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente, se la enfría, se le añaden 2 cc de piridina y luego se la diluye con 100 cc de una solución al 30% de acetato sódico. El producto obtenido se extrae con acetato de etilo y los extractos se lavan con una solución de bicarbonato sódico al 5% y luego con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta sequedad. Se disuelve el residuo en cloroformo y se le cromatografía en una columna de Florisil, eluyendo con cloroformo. Se seca el eluato y se cristaliza el residuo en acetona/éter/éter de petróleo, lo que da 150 mg de 21-acetato de 3-(2'-cloroetiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-17alfa,21-diol-11,20-diona, fundente a 227-230°C;
20.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  = 242 y 336 milimicras;  $\epsilon = 11,900$   
y  $[\alpha]_{\text{D}} = -26^\circ$  (c = 1% en  $\text{CHCl}_3$ )



EJEMPLO 3

21-Acetato de 3-(2'-cloroetiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-  
-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-20-on-16,17-  
-acetonida

5. Se suspende 1 g de 21-acetato de 9alfa-fluoro-4-  
-pregnen-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-3,20-dion-16,17-  
-acetonida en 30 cc de benceno anhidro. Se somete la mezcla  
a reflujo y se eliminan con el aparato de Marcusson los  
últimos vestigios de humedad. Luego se añaden 0,5 cc de  
10. beta-cloroetil-mercaptano, 1,3 cc de alcohol etílico anhidro  
y 100 mg de clorhidrato de piridina y se prosigue el reflujo  
durante 20 horas. Al cabo de este tiempo, se enfría la solu-  
ción, se añade 1 cc de piridina, se diluye con acetato de  
etilo, se lava con agua, se soca sobre sulfato sódico anhidro  
15. y se evapora hasta sequedad. Se obtienen 1,1 g de 21-acetato  
bruto de 3-(2'-cloroetiltio)-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-  
11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-20-on-16,17-acetonida (absor-  
ción ultravioleta en 270 milimicras), que se disuelven en  
5 cc de dimetilformamida y 5 cc de cloroformo y se hacen  
20. reaccionar con el reactivo preparado a base de 2 cc de dime-  
tilformamida en 2 cc de cloroformo y 1 cc de oxiclورو de  
fósforo. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura  
ambiente durante 4 horas, se la enfría en un baño de hielo,  
se le añaden 2 g de acetato sódico, se la diluye con agua y



- se extrae con acetato de etilo el producto obtenido. Los extractos se lavan con una solución de bicarbonato sódico al 5% y luego con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta sequedad. El residuo obtenido se disuelve en benceno y se cromatografía sobre Florisil. De las fracciones eluidas con benceno/éter etílico (95:5) se obtiene un aceite, que, cristalizado en acetona/éter/éter de petróleo, da 520 mg de 21-acetato de 3-(2'-cloroetiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,16alfa,17alfa,21-tetrol-20-on-16,17-acetonida, fundente a 205-207°C;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  = 244 y 339 milimicras;  $\epsilon$  = 9,000 y 18,350;  $[\alpha]_{\text{D}} = -7,5^\circ$  (c = 1% en  $\text{CHCl}_3$ ).
- 5.
- 10.

#### EJEMPLO 4

- 21-Hexanoato de 3-(2'-cloroetiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-  
15. -3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona

- A una solución hirviente de 1 g de 21-hexanoato de 9alfa-fluoro-4-pregnen-11beta,17alfa,21-triol-3,20-diona se añaden 0,5 cc de beta-cloroetilmercaptano, 75 mg de clorhidrato de piridina y 1,3 cc de etanol anhidro. Se somete la  
20. mezcla reaccional a reflujo durante 20 horas mientras se elimina con el aparato de Marcusson el agua que se va formando en la reacción, se enfría la mezcla, se le añade 1 cc de piridina, se la lava con agua, se la seca sobre



- sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente hasta sequedad. El residuo, constituido por 21-hexanoato bruto de 3-(2'-cloro-etiltio)-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona, con una adsorción ultravioleta en 268 milimicras, se disuelve en 5 cc de dimetilformamida y 3 cc de cloroformo y se añade al reactivo obtenido haciendo reaccionar durante 30 minutos, a la temperatura ambiente, 2 cc de dimetilformamida en 2 cc de cloroformo con 1 cc de oxiclорuro de fósforo.
10. Se agita la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 3 horas, se la enfría en baño de hielo, se le añaden 2 g de acetato sódico y por último se la diluye con agua. Se extrae el esteroide con acetato de etilo y se lavan los extractos con una solución al 5% de bicarbonato sódico y luego con agua hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta sequedad. El residuo obtenido se disuelve en benceno y se cromatografía sobre Florisil. De las fracciones eluidas con benceno/éter etílico (95:5) se aísla 21-hexanoato de 3-(2'-cloroetiltio)-6-formil-9alfa-fluoro-3,5-pregnadien-11beta,17alfa,21-triol-20-ona, que, después de cristalización en éter/éter de petróleo, funde a 85-90°C;  $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$  = 245 y 338 milimicras;  $\epsilon = 8,040$  y  $17,200$ ;  $[\alpha]_D = -6^\circ$  (c = 1% en cloroformo).



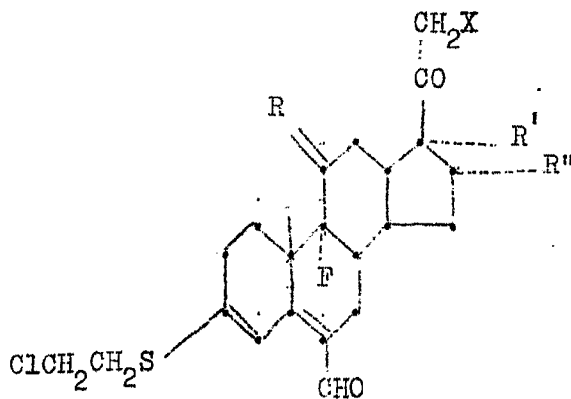
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 31646 A/66 del 29.12.66.

5.

1. Un procedimiento para preparar esteroides de la fórmula

10.



15.

en la que

R se elige en el grupo constituido por alfaH(betaOH) y O;

R' es alfaOH;

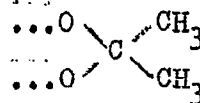
R'' se elige en el grupo constituido por H, alfaOH y

20.

alfaCH<sub>3</sub>;



R' y R'' pueden ser parte del grupo



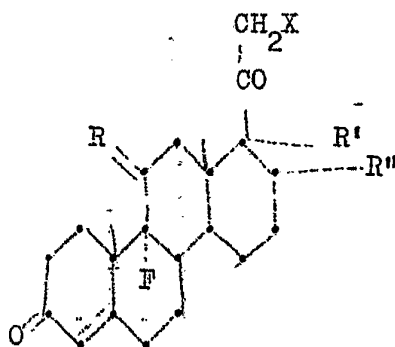
; y

X se elige en el grupo constituido por H y OY (donde Y es el radical de un ácido orgánico monocarboxílico o dicarboxílico que tiene de 1 a 9 átomos de carbono),

5.

caracterizado por hacerse reaccionar el correspondiente 3-ceto-4-pregнено de la fórmula

10.



15.

donde R, R', R'' y X tienen el significado que se les ha atribuido antes,

con beta-cloroetilmercaptano, en un disolvente orgánico apropiado y en presencia de un catalizador ácido, a la temperatura de ebullición del disolvente, y por hacerse reaccio-

20.

nar el 3-(2'-cloroetil)-3,5-pregnadieno resultante, disuol-



to en un disolvente orgánico, con una formamida del grupo constituido por una dialquilformamida, una alquilarilformamida y una formamida cíclica en la que el átomo de nitrógeno es un miembro de un anillo cíclico, y con un agente clorante elegido en el grupo constituido por el oxiclorigen, el fosgeno, el pentaclorigen y el clorigen de tionilo, a temperatura de 0 a 30°C; y por separarse, después de hidrólisis alcalina suave de la mezcla reaccional, el producto resultante.

10. 2. Un procedimiento para preparar esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a

p.a.

28 DIC. 1957

JAIMÉ ISERIN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ