

362475

PATENTE DE INVENCIÓN

SPA-024G.

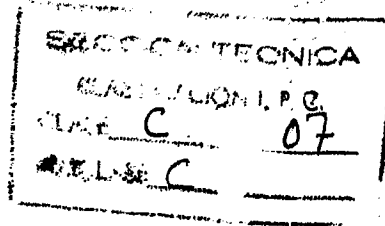
25 00



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de 17alfa-monoésteres de 11beta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroides".



Solicitante

KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN SPIRITUSFABRIEK N.V.,
entidad holandesa, residente en 1, Wateringsweg,
DELFT, Holanda.

Esta invención se relaciona con un procedimiento de preparación de 17alfa-monoésteres de 11beta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroides.

Es ya sabido que la esterificación suave de 11beta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroides tiene por

5.



25 OCT. 1969

resultado la formación de 21-monoésteres, mientras que bajo condiciones mas enérgicas se forman 11beta, 21-diésteres. Condiciones mas enérgicas aun tienen por resultado la formación de los 11beta, 17alfa, 21-triésteres de los 11beta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroideas.

5.

Los 17alfa-monoésteres de estos esteroides no pueden prepararse de esta manera. Es sabido que la preparación por hidrolisis selectiva de los citados 11beta, 17alfa, 21-triésteres da lugar también a dificultades.

10.

Bajo condiciones suavemente hidrolizantes, se separa fácilmente el grupo 21-éster. Si la hidrolisis se efectúa mas vigorosamente, el grupo 17alfa-acilo se convertirá en un grupo 21-acilo, tras lo cual se separa fácilmente. Después de la hidrolisis del grupo 17alfa-acilo y del 21-acilo, se separa el grupo 11beta-acilo sólo después de unas condiciones mas vigorosas.

15.

De acuerdo con la patente británica nº 1.097.164, se acila un 11beta, 17alfa-dihidroxi-21-aciloxiesteroide en la posición 11beta al 11beta-trihalógenoacetoxi-17alfa-hidroxi-21-aciloxiesteroide, usando anhídrido trihalógenoacético en piridina, a una temperatura de -20°C aproximadamente. El esteroide inicial para este procedimiento, el 11beta, 17alfa-dihidroxi-21-aciloxiesteroide, puede prepararse de acuerdo con la patente británica nº 1.097.165, tratando un 11beta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroide con un anhídrido ácido o halogenuro ácido en presencia de una base orgánica terciaria a una temperatura de 0 a 30°C, durante 1 a 24 horas.

20.

25.

30.



- El llbeta-trihalogenoacetoxi-17alfa-hidroxi-21-aciloxiesteroide es luego acilado en la posición 17alfa, tratándolo con un ácido alcanóico inferior o su anhídrido a temperatura ambiente, usando un catalizador ácido fuerte. De acuerdo con este procedimiento, es posible también efectuar la acilación con un ácido alcanóico como agente acilador a una temperatura de 80°C aproximadamente, en presencia de anhídrido trifluoroacético.
- 5.
10. El grupo llbeta-trihalogenoacetilo se separa luego selectivamente tratando el llbeta-trihalogenoacetoxi-17alfa, 21-diaciloxiesteroide con una sal de un ácido, a un pKa comprendido entre 2,3 y 7,3, en un alcohol inferior. El llbeta-hidroxi-17alfa, 21-diaciloxiesteroide así obtenido es finalmente convertido en el llbeta, 21-dihidroxi-17alfa-aciloxiesteroide, por ejemplo mediante hidrólisis con ácido perclórico en metanol a 0°C.
- 15.
20. También es posible preparar llbeta, 21-dihidroxi-17alfa-aciloxiesteroide usando parcialmente el procedimiento de acuerdo con la patente holandesa nº 67.01919.
25. De acuerdo con esta patente, los llbeta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroides pueden convertirse en los correspondientes sulfonatos de 21-metano con cloruro ácido metano-sulfónico en piridina seca a una temperatura de 0°C. El sulfonato de 21-metano puede convertirse luego en el esteroide sulfonato de llbeta-nitrato-17alfa-hidroxi-21-metano, mediante reacción con nitrato de acetilo, tras lo cual se acila el grupo
- 30.



- 17alfa-hidroxilo con un anhídrido ácido carboxílico o un halogenuro ácido en presencia de un catalizador ácido fuerte. De acuerdo con este procedimiento, la acilación puede efectuarse también con un ácido carboxílico en presencia de anhídrido trifluoroacético.
5. El grupo 11beta-nitrato se reduce luego selectivamente usando polvo de cinc y ácido acético como agente reductor, obteniéndose así el esteroide sulfonato de 11beta-hidroxi-17alfa-aciloxi-21-metano.
10. Los esteroides sulfonatos de 11beta-hidroxi-17alfa-aciloxi-21-metano, que se usan, de acuerdo con dicha patente, como material inicial para la preparación de 11beta-hidroxi-17alfa-aciloxi-21-desoxiesteroides, pueden convertirse también en los 11beta, 21-dihidroxi-17alfa-aciloxiesteroides mediante hidrólisis suave del grupo sulfonato de 21-metano.
15. Los citados métodos de preparación de 17alfa-monoésteres de 11beta-17alfa-21-trihidroxiesteroides mediante hidrólisis selectiva de sus 11beta, 17alfa, 21-triésteres, imponen la necesidad de efectuar la hidrólisis de los grupos ésteres en la posición 11 y en la posición 21, respectivamente, en dos operaciones diferentes.
20. De acuerdo con la patente británica nº 996.080, los 17alfa-monoésteres de 11beta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroides se preparan mediante reacción de 11beta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroides con un éster orto en un disolvente orgánico, en presencia de un catalizador ácido. Se obtiene un 17alfa, 21-(1'-alcoxi)-metilidenodioxiesteroide 1'-sustituído, que se
- 25.
- 30.



convierte en el 17alfa-aciloxi-21-hidroxiesteroide mediante tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico. Sin embargo, resultó que este método no puede usarse para la preparación de 17alfa-monoésteres con un grupo acilo que contenga mas de 9 átomos de carbono.

5.

El procedimiento según la invención se caracteriza por el hecho de que el grupo 11beta-hidroxi de un 11beta, 17alfa-dihidroxi-21-aciloxiesteroide es protegido mediante su conversión en un grupo

10.

sililoxilo o sililoxilo sustituido. El grupo 17alfa-hidroxi del 11beta-sililoxilo o 17alfa-hidroxi-21-aciloxiesteroide sililoxilo 11beta-sustituido puede acilarse ahora con el deseado grupo acilo, después de lo cual se separan el grupo sililo en la posición

15.

11 y el grupo acilo en la posición 21 mediante alcoholisis o hidrolisis, bajo condiciones suaves. El 21-monoéster puede obtenerse por métodos conocidos, por ejemplo mediante acilación del 11beta, 17alfa, 21-trihidroxiesteroide con un anhídrido de un ácido alca-

20.

noico inferior, preferiblemente ácido acético, en presencia de una amina terciaria, tal como piridina.

25.

Los ésteres 11-sililos, hasta ahora desconocidos, se forman por tratamiento del resultante 11beta, 17alfa-dihidroxi-21-aciloxiesteroide con agentes sililantes conocidos, tales como trimetilclorosilano, hexametildisilazano, trietilclorosilano o trietilbromosilano. Otros agentes útiles son las sililamidas, tales como trimetilsililacetamida o bis-trimetilsililacetamida. La reacción sililante con un halogenosila-

30.

no se efectúa preferiblemente en presencia de una amina

25 03



-6-

terciaria, tal como piridina. La sililación no afecta ordinariamente al grupo 17-hidroxilo.

5. La esterificación del grupo 17alfa-hidroxilo en el 11beta-sililoxi-17alfa-hidroxi-21-aciloxi-esteroide así obtenido puede efectuarse por métodos conocidos, por ejemplo con un anhídrido ácido carboxílico y un ácido fuerte tal como ácido p-toluenesulfónico o con un ácido carboxílico y anhídrido trifluoroacético. La reacción de acilación no deberá efectuarse en presencia de un ácido hidrohalogeno, a fin de evitar la división del grupo éter sililo.

10. Después de la acilación del grupo 17alfa-hidroxilo, los grupos protectores en C₁₁ y C₂₁ son sometidos a hidrólisis o alcoholisis, preferiblemente bajo condiciones suaves, para evitar todo riesgo de que el resultante 17alfa-monoéster se convierta en el 21-monoéster isómero. La hidrólisis o alcoholisis se efectuará preferiblemente en presencia de agua o un alcohol inferior, tal como metanol, y un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico. Preferiblemente, la reacción de acilación en la posición 17 y la siguiente hidrólisis estarán combinadas. Por consiguiente, la reacción de acilación se controla preferiblemente por medio de cromatografía en capa delgada. Cuando se ha terminado la reacción, la hidrólisis o alcoholisis puede efectuarse añadiendo agua o un alcohol inferior y un ácido fuerte. El nuevo método de preparación de 17alfa-monoésteres de esteroides anteriormente descrito presenta dos ventajas: permite la introducción en la posición 17 de un grupo acilo derivado de un ácido
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- carboxílico de superior peso molecular, tal como un ácido carboxílico alifático con más de 10 átomos de carbono, mientras que al mismo tiempo puede obtenerse un 17alfa-monoéster en dos operaciones, partiendo de un 11beta,17alfa,21-trihidroxiesteroide-21-éster. Por ejemplo, el 17alfa-monoéster de ácido mirístico ha sido preparado de esta manera. De acuerdo con el método descrito, pueden usarse varios 21-monoésteres de 11beta,17alfa,21-trihidroxi-esteroides como materiales iniciales, en particular compuestos tales como los 21-monoésteres de hidrocortisona, betametasona y dexametasona. Varios de los 17alfa-monoésteres de 11beta,17alfa,21-trihidroxiesteroides, productos finales del procedimiento según la invención, poseen varias propiedades farmacológicas, tales como una actividad antiinflamatoria tópica extremadamente potente. Para la mejor comprensión de la invención, se ofrecen los siguientes ejemplos a título ilustrativo solamente.
5. Ejemplo I -
10. Preparación de 17alfa-butilato de dexametasona
15. Se refluieron en 35 ml de piridina seca, 15,2 g de 21-acetato de 9alfa-fluoro-11beta,17alfa,21-trihidroxi-16alfa-metil-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (21-acetato de dexametasona) y 7 ml de trimetilclorosilano. Después de 3 horas, se añadieron otros 7 ml de trimetilclorosilano. La reacción se completó al cabo de 6 horas. Luego se diluyó la mezcla de reacción con metil-isobutiloetona, se lavó sucesivamente con ácido sulfúrico diluido, con una solución de bicarbo-
- 20.
- 25.
- 30.

25 OCT



nato sódico y con agua.

Después de la evaporación en vacío, se obtuvo 11beta-trimetilsilil-éter 21-acetato de dexametasona cristalino. La producción fue de 4,6 g.

5. I.R. (Infrarrojo) (CHCl_3): 3615, 1745, 1728, 1665, 1628, 1608, 1073 y 840 cm^{-1} .

10. N.M.R. (Resonancia magnética nuclear) (CDCl_3): 0,25, 0,92, (doblete), 1,02, 1,48, 2,17, 2,94 (multiplete), 4,38 (multiplete), 4,93 (doblete), 6,1, 6,34 y 7,0^o (estructura AB) ppm.

15. Se reflujo con agitación y exclusión de humedad, una mezcla de 5 g de 11beta-trimetilsilil-éter 21-acetato de dexametasona, 3,75 ml de anhídrido butírico, 100 mg de ácido p-toluenosulfónico (monohidrato) y 10 ml de benceno anhidro. Se añadieron dos porciones más de 50 mg de ácido p-toluenosulfónico, respectivamente después de 2,5 y 5,5 horas de ebullición. La reacción quedó completada al cabo de 7 horas. Luego se diluyó la mezcla de reacción enfriada con 90 ml

20. de metanol, tras lo cual se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico 6N. Se dejó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se neutralizó con acetato sódico y se destiló el metanol en

25. vacío. El residuo fue extractado con metilisobutilcetona y el extracto se evaporó hasta su secamiento en vacío. Luego se disolvió el residuo en benceno y se cromatografió sobre gel de sílice. Las fracciones complementarias se combinaron y evaporaron hasta su secamiento. El residuo fue cristalizado a partir de

30. una mezcla de metanol y agua. La producción fue de

25 OCT. 1964



-9-

0,890 g de 17alfa-butirato de dexametasona.

Punto de fusión: 188,5-190°C, $(\alpha)_D = + 0,5^\circ$

(C = 1,0; CHCl₃); $(\alpha)_D = + 2,6^\circ$ (C = 1,0; dioxano);

$\lambda_{\text{max.}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 238,5 \text{ m}\mu$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 325$.

5.

I.R. (CHCl₃): 3610, 3500, 1728, 1708, 1665, 1630, 1608 y 1175 cm⁻¹.

N.M.R. (CDCl₃): 0,93 (triplete), 0,99 (doblete), 1,04, 1,56, 2,28 (cuartete), 2,87, 4,30, 6,14, 6,35 y 7,29 (estructura AB) ppm.

10.

Calculado para C₂₆H₃₅O₆F(462): C, 67,51%; H, 7,63%.

Observado: C, 67,62%; H, 7,72%

Ejemplo II -

De manera análoga, se preparó 17alfa-mirigato de dexametasona.

15.

Punto de fusión: 138-142°C, $(\alpha)_D = -2^\circ$

(C = 1,0; CHCl₃); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 239 \text{ m}\mu$; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 246$.

I.R. (CHCl₃): 3615, 3500, 1729, 1709, 1667, 1630, 1609 y 1175 cm⁻¹.

20.

N.M.R. (CDCl₃): 0,90, 1,04, 1,28, 1,59, 2,29 (cuartete), 4,30, 6,15, 6,35 y 7,28 (estructura AB) ppm.

Calculado para C₃₆H₅₅O₆F(602): C, 71,73%; H, 9,20%

Observado: C, 71,59%; H, 9,17%

Ejemplo III -

Preparación de 17alfa-butirato de hidrocortisona.

25.

A. Preparación del 11beta-trimetilsilil-éter.-

Se añadieron 1,5 ml de trimetilclorosilano a una solución de 3,4 g de 21-acetato de hidrocortisona en 8 ml de piridina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de metil-isobutil-cetona y se añadieron

30.



- 16 ml de ácido sulfúrico 6N bajo agitación y enfriamiento. La capa orgánica fue separada y lavada con ácido sulfúrico diluido, con bicarbonato sódico acuoso al 10% y luego con agua. Se concentró la solución en vacío a un pequeño volumen y se recogió el 11beta-trimetilsilil-éter 21-acetato de hidrocortisona cristalizado; producción, 4,0 g; p.f., 195-197°C; $(\alpha)_D^{25} = +145^\circ$ (C = 1,0; CHCl₃)
5. Calculado para C₂₆H₄₀O₆Si(476,7): C, 65,51%; H, 8,45%.
Observado: C, 65,70%; H, 8,43%.
I.R. (CHCl₃): 3610, 1743, 1724, 1660, 1612, 1060 y 838 cm⁻¹.
N.M.R. (CDCl₃): 0,15, 0,90, 1,37, 2,16, 3,33, 4,46, 4,80 - 5,80 y 5,66 ppm.
10. Máximo mol. M.S. a 476.
15. B. Esterificación del grupo 17alfa-hidroxilo.-
A una mezcla de 3,65 ml de anhídrido butírico, 10 ml de benceno anhidro y 50 mg de ácido p-toluenosulfónico, se añadieron 5 g de 11beta-trimetilsilil-éter 21-acetato de hidrocortisona y se reflujo la mezcla de reacción durante 60 a 90 minutos. Luego se enfrió y diluyó con 100 ml de benceno. La solución fue lavada con bicarbonato sódico acuoso al 10% y luego con agua. La solución obtenida fue secada sobre sulfato magnésico anhidro y concentrada hasta su secamiento en vacío. La producción fue de 7,0 g de 11beta-trimetilsilil-éter 17alfa-butirato 21-acetato de hidrocortisona amorfo.
20. C. Solvolisis de 11beta-trimetilsilil-éter 17alfa-butirato 21-acetato de hidrocortisona.-
25. 30.

25 OCT



5. A una solución de 7 g de 11beta-trimetilsilil-éter 17alfa-butirato 21-acetato de hidrocortisona amorfo en 15 ml de metanol, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 6N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 42 horas. Luego se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de agua y se decantaron los líquidos. Las materias insolubles fueron disueltas en cloruro de metileno y se lavó con agua la solución, secándose luego sobre sulfato magnésico. La solución
10. fue concentrada hasta su secamiento en vacío. El residuo se cristalizó de acetato etílico que contenía una pequeñísima cantidad de ácido acético. La producción de 3,1 g de 17alfa-butirato de hidrocortisona que contenía sólo una pequeñísima cantidad de 21-butirato de hidrocortisona.
- 15.

El 17alfa-butirato de hidrocortisona puro tiene un punto de fusión de 204-207°C; $(\alpha)_D = + 49^\circ$ (C = 1,0; CHCl₃).

20. Calculado para C₂₅H₃₆O₆: C, 69,42%; H, 8,39%.
 Observado: C, 69,62%; H, 8,38%.
 I.R. (CHCl₃): 3612, 3500, 1725, 1665, 1614, 1275 y 1175 cm⁻¹.
 N.M.R. (CDCl₃): 0,96, 1,47, 3,15 (multiplete), 4,29, 4,5 (multiplete) y 5,7 ppm.

25. Ejemplo IV -
Preparación de 17alfa-adamantilcarboxilato de hidrocortisona.

30. Se reflujo durante 7 horas una mezcla consistente en 1 g de 11beta-trimetilsilil-éter 21-acetato de hidrocortisona, 1,54 g de anhídrido adamantil-carbo-



5. sílico y 10 mg de ácido p-toluenosulfónico en 2 ml de benceno (anhidro). Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de benceno y se neutralizó con CO_3HNa . El adamantilcarboxilato sódico cristalizado se filtró y el filtrado se evaporó hasta su secamiento en vacío. Se disolvió el residuo en una mezcla consistente en 20 ml de metanol y 1,5 ml de ácido clorhídrico 6N, hirviendo durante 3 horas. Después de enfriarse, se neutralizó la mezcla con acetato sódico y precipitó el esteroide mediante adición de agua. Se filtró el precipitado, se secó y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice usando una mezcla de benceno y acetona (10:1) como eluente.

10. Después de la combinación de las fracciones complementarias y de su concentración en vacío, se obtuvieron 100 mg de 17alfa-adamantilcarboxilato de hidrocortisona.

15. La cristalización a partir de heptano dio un producto que fundía entre 224 y 229°C; $(\alpha)_D^{20} = + 48,5^\circ$ ($C = 1,0$; CHCl_3).

20. I.R. (CHCl_3): 3615, 3500, 1715, 1665, 1615 y 1270 cm^{-1} .

N.M.R. (CDCl_3): 0,94, 1,46, 1,72, 1,86, 4,22, 4,55 y 5,72 ppm.

25. Ejemplo V -

Preparación de 17alfa-miristato de hidrocortisona.

30. A) Se reflujo durante 2 horas una mezcla consistente en 3 g de 11beta-trimetilsilil-éter 21-acetato de hidrocortisona, 5,92 g de anhídrido mirístico y 30 mg de ácido p-toluenosulfónico en 6 ml de benceno



5. (anhidro). Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de benceno y se lavó primero con una solución acuosa diluida de carbonato sódico y luego con agua. El extracto se evaporó en vacío hasta su secamiento y volvió a disolverse en una pequeña cantidad de metanol, tras lo cual cristalizó el miristato sódico.

10. El precipitado se filtró y el filtrado se diluyó con metanol a 60 ml. A esta solución, se añadieron 5 ml de cloruro de metileno y 10 ml de ácido clorhídrico 6N. Se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se neutralizó con una solución acuosa concentrada de acetato sódico.

15. El disolvente orgánico fue evaporado en vacío en la mayor medida posible y se extrajo el residuo acuoso con metil-isobutil-cetona. El extracto fue evaporado hasta su secamiento en vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando una mezcla de benceno y acetona (10:1) como eluyente. Las fracciones que contenían 17alfa-miristato de hidrocortisona fueron combinadas y evaporadas hasta su secamiento. Se obtuvieron 580 mg de 17alfa-miristato de hidrocortisona amorfo y cromatográficamente puro.

25. I.R. (CHCl_3): 3520, 3500, 1720, 1663 y 1615 cm^{-1} .
N.M.R. (CDCl_3): 0,88, 0,95, 1,26, 1,47, 3,32, 4,3 y 4,5 ppm.

Método de anhídridos mezclados.

30. B) Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, una mezcla consistente en 1 g de 11beta-trimetilsilil-

25 OCT



5. éter 21-acetato de hidrocortisona, 1,14 g de ácido mirístico y, 2,5 ml de anhídrido trifluoracético en 2 ml de cloruro de metileno anhidro. Se diluyó la mezcla de reacción con 50 ml de cloruro de metileno, se lavó con una solución de bicarbonato sódico y con agua y se evaporó hasta su secamiento en vacío. El residuo fue tratado con una mezcla consistente en 50 ml de metanol, 7,5 ml de ácido clorhídrico 3N y 10 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente.
10. Después de 1 hora, se neutralizó la mezcla con una solución acuosa de acetato sódico, se concentró en vacío y se extractó el residuo con metil-isobutil-cetona.

15. El extracto fue evaporado hasta su secamiento en vacío y se cromatógrafió el residuo sobre una columna de gel de sílice (elución con una mezcla de benceno y acetona (20:1)). Se obtuvieron 470 mg de 17alfa-miristato-21-acetato de hidrocortisona.

20. Punto de fusión: 122-126°C, $(\alpha)_D^{20} = + 59,7^{\circ}$ (C = 1,0; CHCl₃).

25. Se añadieron 190 mg del diéster a una mezcla de 20 ml de metanol, 3 ml de ácido clorhídrico 6N y 2,5 ml de cloruro de metileno y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de su neutralización con una solución acuosa de acetato sódico, se evaporaron los disolventes orgánicos bajo presión reducida y se extractó el residuo acuoso con metil-isobutil-cetona. El extracto fue evaporado hasta su secamiento en vacío y el residuo fue cromatográficamente purificado como se describe en A). Se obtuvie-
- 30.



ron 160 mg de producto amorfo. Este producto era, de acuerdo con sus espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear, idéntico al producto obtenido de acuerdo con el método descrito en A).

5.

Ejemplo VI -

Preparación de 17alfa-ciclopropilcarboxilato de hidrocortisona.

10. Se reflujo bajo condiciones anhidras una mezcla de 5 g de 11beta-trimetilsilil-éter 21-acetato de hidrocortisona, 50 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato, 3,5 ml de ácido ciclopropano-carboxílico anhídrido y 10 ml de benceno seco. Al cabo de 1,5 horas se detuvo la reacción, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con 90 ml de metanol. Después de la adición de 5 ml de ácido clorhídrico 6N, se almacenó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego se neutralizó usando una solución de 5,5 g de acetato sódico en 30 ml de agua. La mezcla obtenida fue concentrada en vacío a un volumen de 30 ml aproximadamente y el residuo se extractó con metil-isobutil-cetona. El extracto orgánico fue evaporado hasta su secamiento en vacío.

15.

20. El residuo fue purificado cromatográficamente sobre una columna que contenía 500 g de gel de sílice y usando una mezcla de benceno y acetona (10:1) como eluyente. Las fracciones complementarias fueron combinadas y evaporadas hasta su secamiento en vacío. El residuo cristalino fue recristalizado a partir de una mezcla de acetona y heptano.

25.

30.



Se obtuvieron 1,86 g de 17alfa-ciclopropilcarboxilato de hidrocortisona puro.

Punto de fusión: 213-215°C; $(\alpha)_D^{20} = + 69^\circ$
(C = 1,0; CHCl₃).

5. I.R. (CHCl₃): 3612, 3500, 1718, 1664,
1617 y 1178 cm⁻¹.

N.M.R. (CDCl₃): 0,9, 1,45, 4,25, 4,52 y 5,7
ppm.

Calculado para C₂₅H₃₄O₆: C, 69,77%, H, 7,90%.

10. Observado: C, 69,67 y 69,62% H, 8,03 y
7,99%.

Ejemplo VII -

Preparación de 17alfa-butilato de hidrocortisona.

15. A una mezcla de 3,65 ml de anhídrido butí-
rico, 10 ml de dioxano anhidro y 50 mg de ácido
p-toluenosulfónico, se añadieron 5 g de 11beta-trimetil-
silyl-éter 21-acetato de hidrocortisona y se calentó
la mezcla de reacción a 100°C aproximadamente, duran-
te 2 horas. Luego se enfrió y se añadieron 10 ml de
20. metanol y 3 ml de ácido clorhídrico 3N. Se agitó la
mezcla a temperatura ambiente durante unas 50 horas
y luego se añadieron 100 ml de agua. Los líquidos fue-
ron decantados y el precipitado oleoso cristalizó de
acetato etílico que contenía una pequeñísima cantidad
de ácido acético. La producción fue de 2,7 g de
25. 17alfa-butilato de hidrocortisona.

N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza
del invento, así como la manera de realizarlo en la
práctica, debe hacerse constar que las disposiciones
anteriormente indicadas son susceptibles de modifica-



5. ciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra nº 3587/68 de 23 de enero de 1.968 accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España.
10. "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 17ALFA-MONOCÉSTERES DE 11BETA,17ALFA,21-TRIHIDROXIESTEROIDES"; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª - Procedimiento de preparación de 17alfa-monoésteres de 11beta,17alfa,21-trihidroxiesteroides, caracterizado porque el grupo 11beta-hidroxilo de un 11beta,17alfa-dihidroxi-21-aciloxiesteroides es protegido mediante sililado del grupo 11beta-hidroxilo a un grupo sililoxilo, tras lo cual el grupo 17alfa-hidroxilo es esterificado con el deseado grupo acilo mediante acilación, y el grupo sililo situado en la
20. posición 11 y el grupo acilo en la posición 21, son separados por hidrolisis o alcoholisis bajo condiciones suaves.
25. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el sililado del grupo 11beta-hidroxilo se efectúa con un trialkilhalógeno-silano en presencia de una amina terciaria.
30. 3ª - Procedimiento de preparación de 17alfa-monoésteres de 11beta,17alfa, 21-trihidroxiesteroides, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.



25 OCT 1969

-18-

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

Madrid, 25 OCT. 1969

KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN
SPIRITUSFABRIEK N.V.,

J. GOMEZ RIBO Y MODER
p: p: Firmados A. GARCIA BRAYO