

P-- 40.450

Fw 5610

7  
302613

Memoria descriptiva



1969

10 7 FNE 1969

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS  
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad / ~~de asociación~~ alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTEROIDE-  
17 ALFA, 21-ORTOCARBONATOS" (Clase Internacional  
C07e)



Procedimiento para la preparación de 17alfa-21-ortocarbonatos de derivados esteroides.

Ya es conocido que, de acuerdo con Arbusow y otros (Doklady Akad. S.S.S.R. 68, (1949), Página 515), se pueden obtener ortocarbonatos de tetraalcoholes superiores (= ortoésteres del ácido carbónico inorgánico) por transesterificación de ortocarbonatos de tetraalcoholes inferiores (por ejemplo ortocarbonato de tetrametilo y de tetraetilo) con los correspondientes alcoholes superiores (con longitudes de cadena de 6 átomos de carbono y mayores). Las transesterificaciones de ortocarbonatos de tetraalcohilo con grupos hidroxilo de esteroides no han sido descritas todavía hasta ahora.

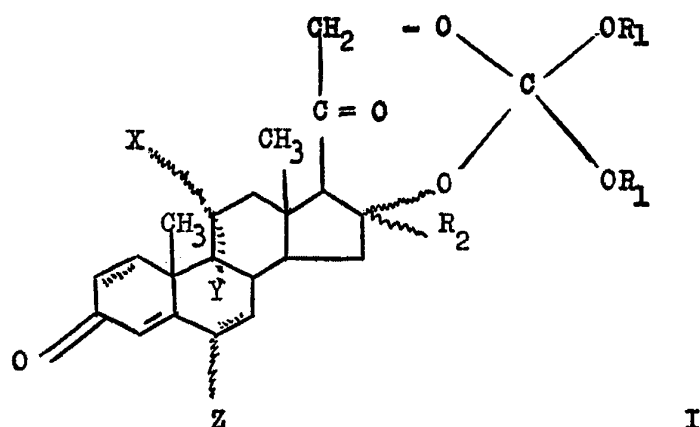
El objeto de la presente solicitud de patente son dialcohol-ortocarbonatos de 17alfa, 21-dihidroxi-esteroides, y procedimientos para su preparación.

Estos 17alfa, 21-dialcohol-ortocarbonatos de 17alfa, 21-dihidroxi-esteroides de la fórmula general

20

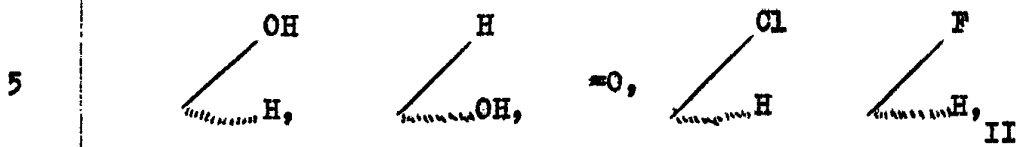
25

30





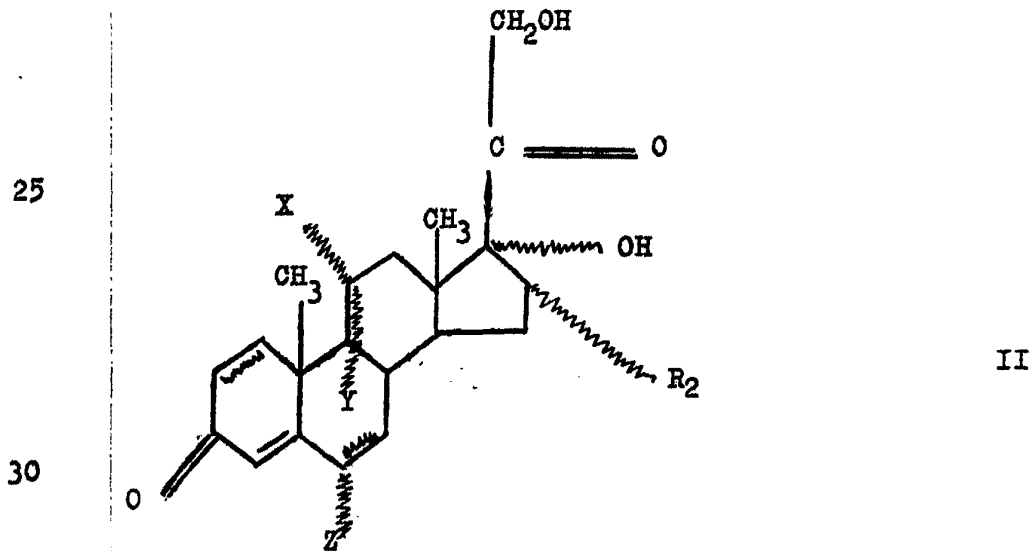
en la que X significa 1 ó 2 átomos de carbono e las agrupaciones



10 Y significa hidrógeno o un átomo de halógeno, Z significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo metilo, etilo, nitrilo, formilo o hidroximetilo, R<sub>1</sub> significa un radical alcohilo saturado e insaturado una o varias veces, y R<sub>2</sub> significa hidrógeno, grupos metilo, etilo, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, hidroxil situados en posición alfa o beta, o un grupo metileno eventualmente sustituido

15 per uno o dos átomos de flúor, pudiendo estar presentes en posición 1,2-, 6,7-, 9,11- y/o 11,12- adicionalmente -

20 dobles enlaces o grupos óxido, son preparados haciendo reaccionar 17alfa, 21-dihidroxi-20-exo-esteroides de la fórmula general II





en la que X, Y, Z y R<sub>2</sub> tienen los significados antes indi-  
cados, con un ortocarbonato de la fórmula general III

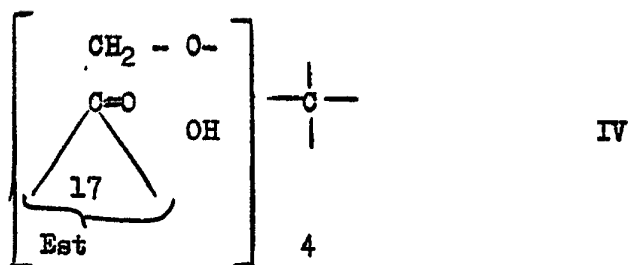


5 en la que R<sub>1</sub> tiene los significados antes indicados, en -  
presencia de catalizadores ácidos, y eventualmente se in-  
troduce a continuación, por deshidrogenación, un doble en-  
lace en posición 1,2 y/o 6,7.

10 Teniendo en cuenta la cita de bibliografía antes  
indicada, era sorprendente que solamente dos de los cua-  
tro grupos alcoxi con igual valencia de los ortocarbona-  
tos empleados reaccionasen a modo de una transesterifica-  
ción de manera estrictamente selectiva, y además con for-  
mación de anillo, con los grupos hidroxilo de valencia de  
15 sigual en las posiciones 21 (grupo alcohol primario) y --  
17alfa ( grupo alcohol terciario).

Más bien, se hubiera podido suponer que exclusi-  
vamente los grupos 21-hidroxilo primarios del componente  
esteroide, esencialmente más susceptibles de reacción en  
20 comparación con los grupos 17alfa-hidroxilo terciarios, -  
se transesterificarían con los cuatro grupos alcoxi de --  
igual valencia de los ortocarbonatos, formando un tetráme-  
ro análogo de la fórmula general

25

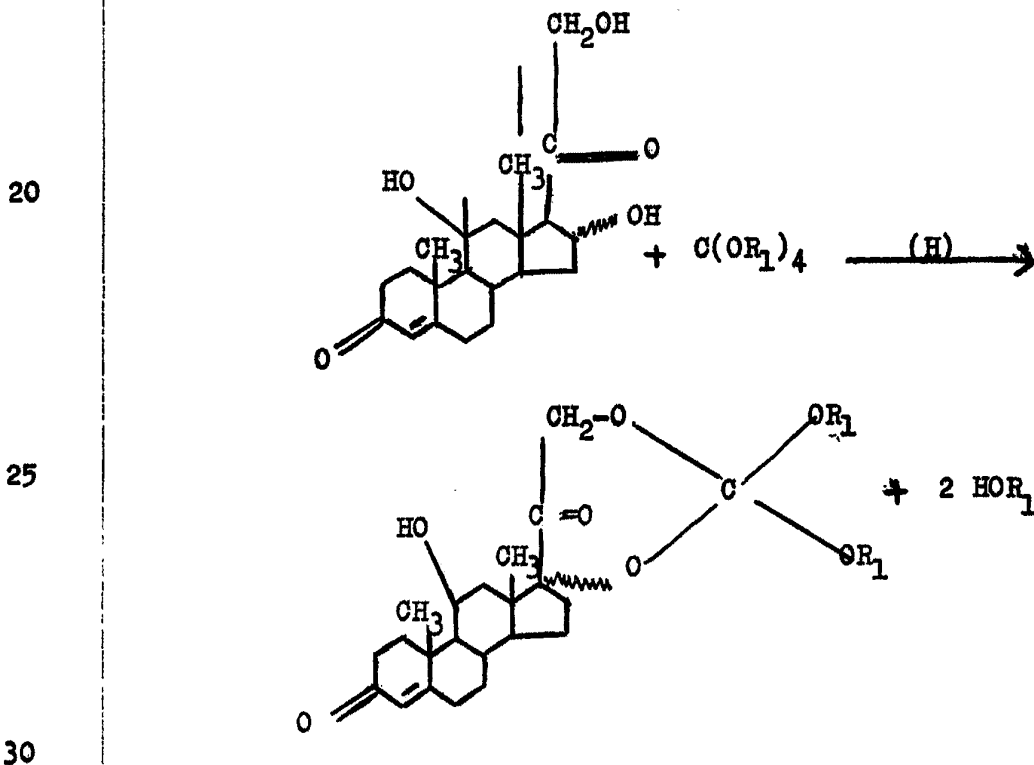


30



Es muy sorprendente también el muy fácil trans-  
 curso de la transesterificación de los ortocarbonatos con  
 los 17alfa, 21-dihidroxi-esteroides que llevan en posi-  
 ción 16alfa un radical voluminoso, tal como, por ejemplo  
 5 el grupo metilo. Aunque, por ejemplo, el grupo 16alfa-  
 metilo entre en una intensa acción mútua estérica con el  
 grupo 17alfa-hidroxilo, se obtienen los correspondientes  
 17alfa, 21-ortocarbonatos de los 16alfa-metil-esteroides  
 bajo las mismas condiciones de reacción suaves y con los  
 10 mismos excelentes rendimientos (hasta 90 a 100 % de la --  
 teoría) que los correspondientes productos del procedi-  
 miento sin radical correspondiente en posición 16alfa.

El procedimiento de acuerdo con el invento trans-  
 curre, cuando se utiliza por ejemplo hidrocortisona, se--  
 15 gún el siguiente esquema de reacción:





La preparación de los 17alfa, 21-dihidroxi-20-oxoesteroides de la serie del pregnano necesarios en calidad de sustancias de partida se realiza según procedimientos generalmente conocidos. En calidad de tales compuestos se consideran por ejemplo: cortisona, hidrocortisona, sustancia S de Reichstein, prednisona, prednisolona, 6alfa-metil-prednisolona, 16alfa- o 16beta-metil-prednisolona, 9alfa-flúor- o 9alfa-cloro- ó 9alfa-bromo-prednisolona, 16-metilen-prednisolona, 6alfa, 9alfa-diflúor-prednisolona, 6alfa-metil-9alfa-flúor-prednisolona, 6alfa-flúor- o cloro-prednisolona, 9alfa-flúor-16alfa-metilprednisolona, 9alfa-flúor-16beta-metil-prednisolona, 9alfa-flúor-16-metilen-prednisolona, 6alfa-flúor-16alfa-metil-prednisolona, 6alfa-flúor-16beta-metil-prednisolona, 6alfa-flúor-16-metilen-prednisolona, 6alfa, 9alfa, diflúor-16alfa-metil-prednisolona, 6alfa, 9alfa, diflúor-16beta-metil-prednisolona, 6alfa, 9alfa-diflúor-16-metilen-prednisolona, 9alfa-flúor, 6alfa, 16alfa-dimetil-prednisolona, 9alfa, 16alfa-diflúor-prednisolona, 6alfa, 9alfa, 16alfa-triflúor-prednisolona, 17alfa, 21-dihidroxi-9beta, 11beta-óxido-Delta 4-pregnen-diona -(3,20), 17alfa, 21-dihidroxi-9alfa, 11beta-dicloro-Delta 1,4-pregnadien-diona (3,20), 17alfa, 21-dihidroxi-Delta 4(5),6(7)-pregnadien-diona (3,20).

5  
10  
15  
20  
25  
30

En calidad de ortocarbonatos de tetraalcoholes se aplican por ejemplo: ortocarbonato de tetrametilo, de tetraetilo, de tetrapropilo, de tetrabutilo, de tetrapentilo, de tetrahexilo, de tetraheptilo, de tetraoctilo, de tetranonilo, o de tetradecilo, ortocarbonato de tetraalilo o de tetrapropargilo, pudiendo ser los alcoholes toma-



dos como base primarios, secundarios o terciarios.

La preparación de los ortocarbonatos de tetraal-  
cohilo puede tener lugar de acuerdo con: 1) Tieckalman  
y otros, J. Org. Chem. 13 (1948) 266; 2) Conolly y otros,  
5 J. Chem. Soc. (1937), 828; o de acuerdo con 3) Arbusow y  
otros, Doklady Akad, S. S. S. R. 68 (1949), 515.

Los ortocarbonatos de mayor longitud de cadena  
o los insaturados son preparados ventajosamente por trans-  
esterificación de ortocarbonatos de tetrametilo, o de te-  
10 traetilo, o de tetrapropilo con los correspondientes alcoh-  
oles según la cita de bibliografía indicada en el aparta-  
do 3) o sus modificaciones.

En calidad de catalizadores ácidos se aplican -  
para la reacción, sobre todo, ácidos inorgánicos u orgáni-  
15 cos tales como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido para-to-  
lueno-sulfónico, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacéti-  
co, ácido fórmico, ácido acético o ácido oxálico. Tam- -  
bién se pueden utilizar sustancias de reacción ácida ta-  
les como clorhidrato de piridina, oxicloriguro de fósforo,  
20 eterato de tri-fluoruro de boro.

En calidad de disolvente se utilizan por ejem-  
plo éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, -  
dioxano, glicol-dimetil-éter, dietilén-glicol-dimetil-  
éter, hidrocarburos tales como n-hexano, ciclohexano, ben-  
25 ceno, tolueno, xileno, amidas de ácido terciarias, tales  
como por ejemplo dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo,  
hidrocarburos halogenados tales como por ejemplo, cloriguro  
de metileno, clorigormo, tetracloriguro de carbono o sulfu-  
ro de carbono, o mezclas de estos disolventes. Sin embar-  
30 go, también se puede realizar la reacción sin disolvente.



Para la realización del procedimiento, se suspende o se disuelve el compuesto 17alfa, 21-dihidroxi-20-oxo-esteroide en uno de los disolventes antes indicados, preferiblemente en un disolvente miscible con agua, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, se añaden a esto 1 a 100 equivalentes molares, preferiblemente 2 a 10 equivalentes molares, del ortocarbonato de tetraalcohilo así como preferiblemente 0,001 a 1 equivalente molar de un ácido inorgánico u orgánico o mixto. La mezcla de reacción es agitada o es dejada reposar a temperaturas entre -60° C y las temperaturas de ebullición del disolvente utilizado o las de los ortocarbonatos, preferiblemente a temperaturas entre 0° C y 50° C. Los tiempos de reacción son variables, y en general se encuentran entre 3 minutos y 20 horas. La transesterificación a temperaturas entre 0° C y 50° C transcurre generalmente de manera tan rápida que ya después de 10 segundos se ha formado una parte considerable del 17alfa, 21-ortocarbonato. Después de completada la reacción se puede sin embargo abandonar a si misma la mezcla de reacción durante un tiempo cualquiera (por ejemplo hasta durante 6 semanas), sin que en este caso los productos de reacción experimenten ninguna modificación química más amplia digna de mención. Así, incluso con más largos tiempos de permanencia bajo las condiciones de reacción indicadas no se observa una deshidratación de un grupo 11-hidroxi- en 11-hidroxi esteroides, ni una formación de 3-enoléter cuando se utilizan 3-ceto-Delta-4-esteroides.

Caso de que se desee, se pueden separar por des



5 tilación los alcoholes que resultan durante la transesterificación también de manera continua desde la mezcla de reacción por destilación fraccionada, pudiéndose utilizar también simultáneamente uno de los disolventes indicados en calidad de agente de arrastre de agua.

10 Para aislar los productos del procedimiento -- siempre que se trabaje con disolventes miscibles con agua, se vierte la mezcla de reacción, en agua que contiene, para la neutralización del ácido utilizado, una base en exceso, por ejemplo bicarbonato o piridina. En este caso, precipitan generalmente los productos del procedimiento -- en forma cristalina ya muy pura. Los productos de reacción que quedan en forma oleosa pueden ser aislados en -- forma pura por procedimientos de extracción generalmente conocidos. La ulterior purificación tiene lugar por re-- cristalización usual. Particularmente cuando las reacciones se realizan a temperaturas superiores a 50° C, y como consecuencia de ello tiene lugar la formación de subpro-- ductos indeseables y aparezcan coloraciones, los productos del procedimiento también pueden ser obtenidos en forma -- pura de manera ulterior por cromatografía. Cuando se utilizan disolventes no miscibles con agua, se aíslan los -- productos del procedimiento de manera preferible separando por destilación el disolvente después de la neutralización del ácido, y recristalizando o cromatografiando el -- 25 residuo de la manera usual. Los rendimientos, según la elección de las condiciones de reacción, son de 20 a -- 100 % de la teoría, y a temperaturas de reacción entre -- 0° C y 50° C se obtienen generalmente rendimientos entre 30 70 % y 100 % de la teoría.



Los productos del procedimiento así obtenidos, pueden ser deshidrogenados subsiguientemente de manera usual, caso de que se desée, con el fin de introducir un doble enlace 1,2- y/o 6,7-. Así, se deshidrogena según procedimientos conocidos, por ejemplo con dióxido de selenio o con quinonas.

Los productos del procedimiento poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así, los derivados procedentes de la cortisona o del cortisol, sobre todo cuando éstos llevan sustituyentes apropiados, que elevan todavía más las favorables propiedades farmacológicas, se caracterizan por una acción inhibitoria de la inflamación sorprendentemente alta y retardada, especialmente en el caso de aplicación local. Así, por ejemplo, el 6alfa, 9alfa-difluor-16-metil-prednisolon-17alfa, 21-dietilortocarbonato posee en el ensayo del granuloma de Pouch en ratas hembras una acción inhibitoria de la inflamación local visiblemente más intensa que la 6alfa, 9alfa-difluor-16alfametilprednisolon-16alfa, 17alfa-acetonida que corresponde a este cuerpo de base. Los productos del procedimiento que actúan como intensos inhibidores de la inflamación pueden ser utilizados por lo tanto en la terapéutica humana por ejemplo para el tratamiento de dermatosis inflamatorias de las más diferentes génesis, en forma de suspensiones, pomadas, cremas, pulverizaciones, etc., y también pueden ser aplicados, en el caso de una aplicación tópica, en forma de suspensiones cristalinas, por ejemplo en el caso de inyección intraarticular.

Además, algunos productos del procedimiento, especialmente los 11-desoxi- derivados, por ejemplo los que



se derivan de la sustancia S de Reichstein, muestran acciones diuréticas y gestágenas o progestativas.

5 Los productos del procedimiento obtenidos de acuerdo con el invento encuentran utilización también en calidad de productos intermedios para otros corticoides químicamente modificados con valiosas propiedades farmacéuticas. Los productos del procedimiento, que muestran un grupo 17alfa, 21-dihidroxi bloqueado por una estructura de ortocarbonato, muestran, en comparación con sus 10 compuestos de partida con la agrupación 17alfa, 21-dihidroxi libre, una solubilidad varias veces mayor en disolventes hidrófobos orgánicos solamente poco solubles en agua o prácticamente de ninguna manera solubles en agua, tales como por ejemplo éteres, (por ejemplo, tetrahidrofurano), éter isopropílico, éter isobutílico, éter etílico, 15 hidrocarburos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, n-hexano), ésteres de ácido carboxílico (por ejemplo acetato de etilo, ortoformiato de trietilo), así como en aceite de sésamo. Por lo tanto, pueden 20 ser empleados en reacciones químicas que transcurren de manera especialmente ventajosa en dichos disolventes, por ejemplo en reacciones organometálicas, aprovechándose también como ventaja adicional la buena resistencia de los 17alfa, 21-dialcohol-ortocarbonatos frente a reactivos 25 alcalinos. Por solvólisis usual con catalizadores ácidos, se puede regenerar, caso de que se desee, a continuación la primitiva estructura 17alfa, 21-dihidroxi libre, con rendimientos casi cuantitativos.

30

Descripción de los ensayos



17

En los siguientes ejemplos, los espectros de infrarrojos, cuando no se indica otra cosa, se registraron en KBr. Los puntos de fusión fueron investigados en el banco o bloque de fusión de Kofler y están sin corregir.

5

Ejemplo 1.- Prednisolon-17alfa, 21-dietil-ortocarbonato.-

a) 1 g de prednisolona es disuelto en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto, y son mezclados sucesivamente con 1 ml de ortocarbonato de tetraetilo así como con 75 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Se deja reposar la mezcla durante 16 horas a 20° C, se añaden a continuación, para la neutralización del ácido, algunas gotas de piridina, y seguidamente se separa el disolvente por destilación en vacío. El aceite claro que queda como residuo cristaliza a fondo después de triturar con éter. Se obtienen 740 mg de prednisolon-17alfa, 21-dietilortocarbonato cristalino de punto de fusión 200 a 202° C.

10

15

20

Bandas de infrarrojos características: 3420 - (anchas) 3340 (inflexión), 1725, 1650, 1605, 1595, 1200, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

25

30

b) Se emplean las mismas cantidades de materiales de partida, pero se utilizan 40 ml de dioxano absoluto en lugar de tetrahidrofurano en calidad de disolvente. Después de reposar durante 18 horas a 20° C se vierte la mezcla de reacción sobre 200 ml de agua, que contiene, para la neutralización del ácido, bicarbonato de sodio en exceso, precipitando después de algún tiempo un precipitado cristalino blanco. Se obtienen 970 mg de predniso



117

lon-17alfa, 21-dietilortocarbonato blanco de punto de fusión 200-202° C.

Bandas de infrarrojos características: igual que en a).

5 c) En lugar de dioxano en calidad de disolvente, se utiliza una cantidad correspondiente de dimetilformamida absoluta o de sulfóxido de dimetilo absoluto. Después de tratamiento ulterior como en el apartado b) se obtiene el mismo producto de reacción.

10 Ejemplo 2.- Prednisolon-17alfa, 21-bis-(n-propil)-ortocarbonato.

A una solución de 1 g de prednisolona en 40 ml de dioxano absoluto se añaden 1,5 ml de ortocarbonato de tetra-n-propilo y 75 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Después de reposar durante 16 horas a 20° C se vierte sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando en primer lugar un aceite transparente, que cristaliza a fondo después de reposar durante más tiempo (rendimiento 985 mg). Después de recrystalizar a partir de éter, el prednisolon-17alfa,-21-bis(n-propil)-ortocarbonato obtenido muestra un punto de fusión de 158-159° C.

25 Bandas de infrarrojos características: 3420-3460 (ancha), 1725, 1650, 1610, 1595, 1100-1120, 1025-1035  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 3.- Prednisolon-17alfa, 21-dimetil-ortocarbonato.-

30 400 mg de prednisolona en 16 ml de dioxano absoluto son mezclados con 0,3 ml de ortocarbonato de tetrame



tilo así como con 30 mg de ácido para-tolueno-sulfónico.-  
Después de 16 horas a 20° C, se vierte la mezcla de reac-  
ción sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando inme-  
diatamente un precipitado cristalino blanco. Se obtienen  
5 335 mg de prednisonol7-alfa, 21-dimetil-ortocarbonato de  
punto de fusión 194-195° C.

Bandas de infrarrojos características: 3.495,  
3440 (inflexión) 1720, 1655, 1615, 1200, 1120-1135, 1030  
cm<sup>-1</sup>.

10

Ejemplo 4.- Cortisonol7alfa, 21-dietil-orto-  
carbonato.-

15

a) Una solución de 3 g de cortisona en 120 ml  
de dioxano absoluto es mezclada con 2,5 g de ortocarbona-  
to de tetraetilo así como con 225 mg de ácido para-tolue-  
no-sulfónico. Después de reposar durante 15 horas a 20°  
C, se vierte la mezcla sobre 600 ml de agua y bicarbonato  
de sodio, y se añaden aproximadamente 20 ml de etanol, --  
precipitando inmediatamente un producto cristalizado blan-  
co. Se obtienen 2,82 g de cortison-17alfa, 21-dietil-or-  
tocarbonato de punto de fusión 187-188° C. Después de re-  
cristalizar a partir de éter, punto de fusión 188-189°  
20 C.

25

Bandas de infrarrojos características: 1730, --  
1695, 1650, 1610, 1200, 1120, 1020-1030 cm<sup>-1</sup> (ningún --  
OH).

30

b) En el mismo ensayo, pero con solamente 3 --  
minutos de reposo, se obtienen a partir de 500 mg de cor-  
tisona, 610 mg del cortisón-dietil-ortocarbonato. Punto  
de fusión 188-189° C.



e) y d). Si en lugar de 225 mg de ácido para-tolueno sulfónico se emplean 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado ó 0,5 g de clorhidrato de piridina en calidad de catalizador ácido, se obtiene el mismo producto de reacción.

5

Ejemplo 5.- Prednison-17alfa, 21-bis-(n-propil)-ortocarbonato.-

Una solución de 200 mg de prednisona en 8 ml de dioxano absoluto se mezcla con 0,5 ml de ortocarbonato de tetra-n-propilo y 20 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Después de agitar durante 3 horas a 20° C se vierte la mezcla sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando un aceite claro. Este es disuelto en cloruro de metileno. Después de lavar con agua, el disolvente es separado por destilación en vacío. El aceite remanente ( 206 mg) cristaliza a fondo después de triturar con n-hexano. Se obtienen 164 mg de prednison-17alfa, 21-bis-(n-propil)-ortocarbonato de punto de fusión 117-118° C.

10

15

Bandas de infrarrojos características: (espectro en aceite) 1725, 1700, 1660, 1620, 1600, 1200, 1110, 1030-1050 cm<sup>-1</sup>, (ningún OH).

20

Ejemplo 6.- Cortison-17alfa, 21-bis-(n-propil)-ortocarbonato.-

Una solución de 400 mg de cortisona en 15 ml de dioxano absoluto es mezclada con 0,6 ml de ortocarbonato de tetra-n-propilo y 40 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Después de reposar durante 1 hora a 20° C se vierte la mezcla de reacción sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando un aceite, que cristaliza a fondo des-

25

30



pués de algún tiempo. Se obtienen 464 mg de cortison-17 alfa, 21-bis-(n-propil)-ortocarbonato de punto de fusión 116-117° C.

5 Bandas de infrarrojos características: 1730, -  
1695, 1610, 1 190, 1 125, 1 040  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 7.- Cortison-17alfa, 21-bis-(n-butil)-ortocarbonato.-

10 Una solución de 500 mg de cortisona en 20 ml de dioxano absoluto es mezclada con 0,9 ml de ortocarbonato de tetra-n-butilo y 40 mg de ácido para-tolueno sulfónico. Después de 15 horas de reposo a 20° C, se vierte la mezcla sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando en primer lugar un aceite, que cristaliza a fondo después --  
15 de algún tiempo. Se obtienen 568 mg de cortison-17alfa, 21-bis-(n-butil)-ortocarbonato que, después de recristalizar a partir de éter y n-hexano, muestra un punto de fusión de 126° C.

20 Bandas de infrarrojos características: 1 730,-  
1 700, 1 660, 1 610, 1 190, 1 120, 1 040 - 1 050  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 8.- Prednisolón-17alfa, 21-bis-(n-butil)-ortocarbonato.-

25 Una solución de 500 mg de prednisolona en 20 ml de dioxano absoluto es mezclada con 0,9 ml de ortocarbonato de tetra-n-butilo y 40 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Después de 16 horas de reposo a 20° C se vierte la mezcla sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando en primer lugar un aceite, que pronto cristaliza a fondo. -

30



Se obtienen 507 mg de prednisolon-17alfa, 21-bis-(n-but-  
til)-ortocarbonato que, después de recrystalizar a partir  
de éter y n-hexano, muestra un punto de fusión de 140-141  
° C.

5                      Bandas de infrarrojos características: 3 530,  
3 430 (inflexión) 1 725, 1 655, 1 610, 1 200, 1 105-  
1 130, 1 020- 1 040  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 9.- Prednisolon-17alfa, 21-bis-(n-pro-  
pil)-ortocarbonato.-

10                      a) Una solución de 500 mg de prednisolona en -  
40 ml de dioxano absoluto es mezclada con 0,75 ml de orte  
carbonato de tetra-n-propilo y 40 mg de ácido para-tolue-  
no-sulfónico. En el espacio de 30 minutos se separan por  
15 destilación lentamente aproximadamente 20 ml de dioxano -  
con el fin de eliminar desde la mezcla de reacción el al-  
cohol propílico que resulta durante la reacción. Seguida-  
mente, se vierte la restante solución de reacción, des-  
pués de enfriar hasta 20° C, sobre agua y bicarbonato de  
20 sodio, precipitando en primer lugar un aceite que crista-  
liza a fondo de manera lenta. Después de aislamiento y -  
recrystalización a partir de éter usuales, se obtiene -  
prednisolon-17alfa, 21-bis-(n-propil)-ortocarbonato con -  
los datos indicados en el Ejemplo 2.

25                      b) Se obtiene el mismo producto si se pone a -  
ebullición a reflujo la mezcla de reacción sin destila-  
ción solamente durante 10 minutos y seguidamente se vier-  
te sobre agua y piridina.

30                      Ejemplo 10.-



a) Una solución de 200 mg de 6alfa-metil-9alfa-flúor-prednisolona en 10 ml de dioxano absoluto es mezclada con 0,4 ml de ortocarbonato de tetraetilo así como con 20 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Después de reposar durante 30 minutos, a 20° C, se vierte la mezcla sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando inmediatamente un producto cristalizado blanco. Después de separar por filtración, el producto cristalizado es lavado con agua y es secado. Se obtienen 212 mg de 6 alfa-metil-9alfa-flúor-prednisolona 17alfa, 21-dietil-ortocarbonato en forma de cristales blancos finos de punto de fusión 196-197° C.

Bandas de infrarrojos características: 3 560, (puntiaguda), 3 430, (ancha), 1 720, 1 655, 1 605- 1 620, 1 195, 1 120, 1 030  $\text{cm}^{-1}$ .

b) 375 mg de 6alfa-metil-9alfa-flúor-prednisolona son disueltos en 2 ml de dimetilformamida absoluta y son mezclados con 1,5 ml de ortocarbonato de tetraetilo así como con 1,5 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Se calienta la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas a 120-130° C, separándose por destilación el alcohol etílico formado. A continuación se añaden a la solución de reacción de color pardo claro algunas gotas de piridina y se separa el disolvente por destilación en alto vacío. Queda como residuo un aceite pardo, que es cromatografiado sobre óxido de aluminio, Woelm, neutro, Akt.St II ( columna : H = 8,  $\phi$  = 2 cm). La mezcla es forzada a pasar con cloruro de metileno por el óxido de aluminio, y a continuación es eluída, en primer lugar con benceno ( tres fracciones de 100 ml cada una =



Fr. 1-3) y seguidamente con cloruro de metileno (15 fracciones de 100 ml cada una = Fr. 4-18). Las fracciones 3 a 8 son reunidas y, después de separar por destilación el disolvente y de cristalizar a partir de cloruro de metileno y éter, proporcionan el producto de reacción descrito en a).

Ejemplo 11.-- Dexametason-17alfa, 21-dimetil-ortocarbonato.

Una solución de 300 mg de dexametasona en 12 ml de dioxano absoluto es mezclada con 0,25 ml de ortocarbonato de tetrametilo y 23 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Después de reposar durante 16 horas a 20° C se vierte la mezcla sobre agua y bicarbonato de sodio, cristalizando a fondo después de algún tiempo el aceite que en primer lugar ha precipitado. Se obtienen 260 mg de dexametason-17alfa, 21-dimetil-ortocarbonato.

Bandas de infrarrojos características: 3 420, - 1 720, 1 650, 1 610, 1 200, 1 160, 1 110, 1 030  $\text{cm}^{-1}$ .

Punto de fusión : 208-210° C ( a partir de éter).

Ejemplo 12.-- Dexametason-17alfa, 21-dietil-ortocarbonato.--

a) De la manera descrita en el Ejemplo 11 se hacen reaccionar y tratan 400 mg de dexametasona en 20 ml de dioxano absoluto, 1 ml de ortocarbonato de tetraetilo y 25 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Se obtienen 376 mg de dexametason-17alfa, 21-dietil-ortocarbonato de punto de fusión: 248° C.

Bandas de infrarrojos características: 3 430,



1 725, 1 655, 1 610, 1 200, 1 130, 1 020  $\text{cm}^{-1}$ .

5 b) Análogamente al apartado a), se hacen reaccionar 400 mg de dexametasona. Después de añadir el ácido se vierte, sin embargo, ya después de 3 minutos de reposo a 20° C, sobre agua y bicarbonato de sodio, obteniéndose, después del aislamiento usual, el producto de reacción obtenido en a). (Rendimiento 445)mg).

10 Ejemplo 13.-- Dexametason-17alfa, 21-bis-(n-propil)-ortocarbonato.

15 Una solución de 400 mg de dexametasona en 20 ml de dioxano absoluto es mezclada con 1,25 ml de ortocarbonato de tetra-n-propilo y 25 mg de ácido para-tolueno-sulfónico, y es dejada reposar durante 4,5 horas a 20° C. A continuación se vierte sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando un aceite claro, que se hace viscoso después de 20 horas de reposo. Se recoge el aceite en cloruro de metileno. Después de lavar con agua se separa por destilación el disolvente. A partir del aceite remanente se obtienen con éter y n-hexano 395 mg de dexametason-17alfa-21-bis-(n-propil)-ortocarbonato cristalizado de punto de fusión 150° C (con sinterización).

25 Bandas de infrarrojos características (medidas como aceite): 3440, 1725, 1655, 1610, 1198, 1110, 1035  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 14.-- 6alfa, 9alfa-difluor-16alfa-metil-prednisolon-17alfa, 21-dietilortocarbonato.

30 Una solución de 300 mg de 6alfa, 9alfa-difluor-16alfa-metil-prednisolona en 15 ml de dioxano absoluto -



17

es mezclada con 0,75 ml de ortocarbonato de tetraetilo y 20 mg de ácido para-tolueno-sulfónico. Después de reposar durante 3 horas a 20° C, se vierte la carga sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando inmediatamente un precipitado cristalino blanco. Se obtienen 325 mg de 6alfa, 9alfa-difluor-16alfa-metil-prednisolon-17alfa, 21-dietil-ortocarbonato de punto de fusión 265-266° C.

Bandas infrarrojos características: 3 340-3 440 (ancho), 1 725, 1 660, 1 610, 1 200, 1 125, 1020-1 040  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 15.-

Porciones de 100 mg cada una de 6alfa, 9alfa-difluor-16alfa-metil-prednisolona son disueltas en porciones de 15 ml de diocano absoluto cada una, son mezcladas con porciones de 10 mg de ácido paratoluenosulfónico cada una, y a continuación son mezcladas a) con 0,15 ml de ortocarbonato de tetrametilo, b) con 0,2 ml de ortocarbonato de tetra-n-propilo, y c) con 0,25 ml de ortocarbonato de tetra-n-butilo. Se dejan reposar a 20° C durante 3 horas las tres mezclas de reacción, y se vierten a continuación sobre agua y bicarbonato de sodio, precipitando en los casos a) y b) pronto cristales, que son separados por filtración, y son tratados ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo 14.

En el caso a) se obtiene 6alfa, 9alfa-difluor-16alfa-metil-prednisolon-17alfa, 21-dimetil-ortocarbonato de punto de fusión 272-274° C.

Bandas de infrarrojos características: 3470, - 1725, 1660, 1620, 1205, 1170, 1120, 1050, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .



En el caso b) se obtiene 6alfa, 9alfa-difluor-16alfa-metil-prednisolon-17alfa, 21-bis-(n-propil)-ortocarbonato de punto de fusión 254-256° C.

5 Bandas de infrarrojos características: 3490, -  
1730, 1660, 1625, 1195, 1120, 1045  $\text{cm}^{-1}$ .

El producto de reacción oleoso en c) es tratado tal como se describe en el ejemplo 13. Se obtiene 6alfa, 9alfa-difluor-16alfa-metil-prednisolon-17alfa, 21-bis-(n-butil)-ortocarbonato.

10 Bandas de infrarrojos características: (medidas como aceite) 3470, 1725, 1660, 1620, 1250, 1190, 1130, --  
1050, 1015  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Ejemplo 16.- Delta<sup>4</sup>-pregnen-3,20-dion-17alfa, 21-bis-(n-butil)-ortocarbonato.

200 mg de sustancia S de Reichstein (= 17alfa, 21-dihidroxi-Delta<sup>4</sup>-pregnen-3,20-diona) son suspendidos en 10 ml de benceno absoluto y son puestos en forma de solución añadiendo 10 ml de dioxano absoluto. Después de mezclar con 0,5 ml de ortocarbonato de tetra-n-butilo y con 13 mg de ácido para-tolueno-sulfónico, se deja reposar la mezcla durante la noche (= 16 horas) a 20° C. A continuación se añaden algunas gotas de piridina y se separa el disolvente por destilación en vacío. Se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava con agua y se separa por destilación el disolvente. El residuo oleoso cristaliza a partir de éter. Se obtienen 210 mg de Delta<sup>4</sup>-pregnen-3,20-dion-17alfa, 21-bis(n-butil)ortocarbonato de punto de fusión 130° C.

30 Bandas de infrarrojos características: 1 725, 1 670, 1 610, 1 190- 1 230 (varias bandas), 1 105, 1 030  $\text{cm}^{-1}$ .



1968

Ejemplo 17.- 17alfa 21-bis-(n-propil)-ortocar-  
bonato de sustancia S de Reichstein.

Una solución de 1 g de sustancia S de Reichs-  
5 tein en 40 ml de dioxano absoluto es mezclada con 1,3 ml  
de ortocarbonato de tetra-n-propilo y 80 mg de ácido pa-  
ra-tolueno-sulfónico. Después de reposar durante 5 horas,  
a 20° C, se vierte la mezcla sobre agua y bicarbonato de  
10 sodio, resultando después de algún tiempo un precipitado  
cristalino (1,22 g). Después de recristalizar a partir -  
de éter y n-hexano se obtiene el 17alfa, 21-bis-n-propil-  
ortocarbonato de la sustancia S de Reichstein con el pun-  
to de fusión 134-136° C.

Espectro de infrarrojos característico: 1 725,  
15 1 670, 1 610, 1 190 - 1 230 (varias bandas), 1 105, 1 030  
cm<sup>-1</sup>.

Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana, el 18 de enero de 1968,  
bajo el número F 54,569 IVb/120, se acoge a los benefi- -  
20 cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

25

30



- REIVINDICACIONES -

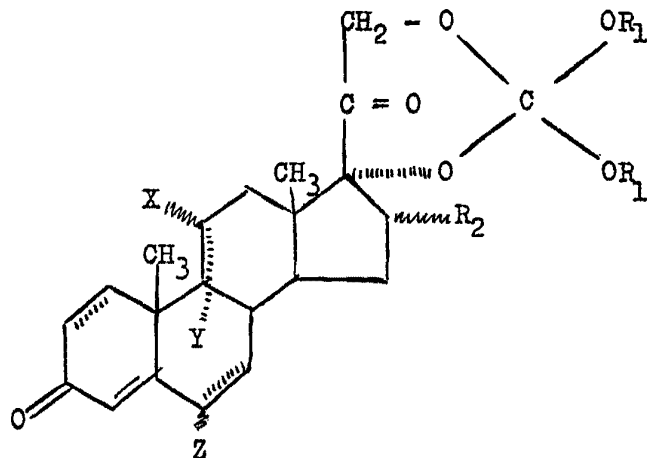
5

Los puntos de Invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de esteroide-17alfa, 21-ortocarbonatos de la fórmula general I

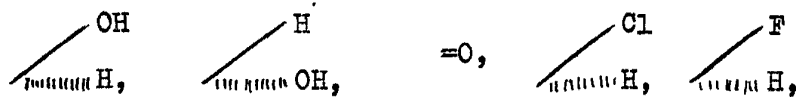
15



20

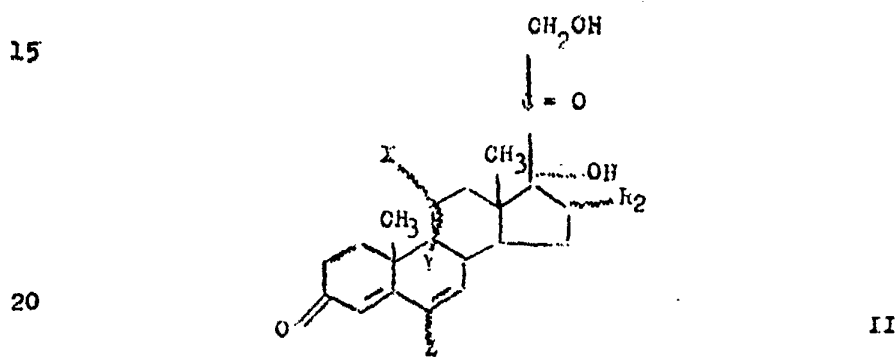
en la que X significa 1 ó 2 átomos de hidrógeno o las agrupaciones.

25

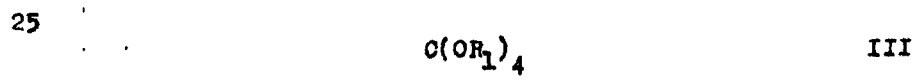


30

Y significa hidrógeno o un átomo de halógeno, Z significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, un grupo metilo, etilo, nitrilo, formilo o hidroximetilo,  $R_1$  significa un radical alcohol saturado o insaturado una o varias veces, y  $R_2$  significa hidrógeno, un grupo metilo, etilo, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, en posición alfa o beta, o un grupo metileno sustituido eventualmente por uno o dos átomos de flúor, pudiendo estar presentes en posición 1,2- 6,7- 9,11- y/o 11,12- adicionalmente dobles enlaces o grupos óxido, caracterizado porque se hace reaccionar 17alfa, 21-dihidroxi-20-oxo-esteroides de la fórmula general II



en la que X, Y, Z y  $R_2$  tienen los significados antes indicados, con un ortocarbonato de la fórmula general III



en la que  $R_1$  tiene los significados antes indicados, en presencia de catalizadores ácidos, y eventualmente se introduce a continuación, por deshidrogenación, un doble enlace en posición 1,2- y/o 6,7-.

30

2º.- Procedimiento para la preparación de este  
roide-17alfa, 21-ortocarbonatos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de veintiseis hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 ENE 1968

P.A.

Alberto de Nizkor  
Per Fuder

10

15

20

25

30